

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.03.026

膀胱癌组织 CALD1 mRNA 表达水平与临床病理特征和预后的关系分析*

熊文¹ 尚光宇¹ 向波² 杨博³ 麻慧¹

(1 吉首大学第一附属医院泌尿外科 湖南 吉首 416000; 2 吉首大学第一附属医院检验科 湖南 吉首 416000;

3 吉首大学第一附属医院病理科 湖南 吉首 416000)

摘要 目的:探究膀胱癌组织钙调蛋白结合蛋白(CALD1)信使 RNA(mRNA)表达水平与临床病理特征和预后的关系。**方法:**选取 2015 年 7 月-2017 年 7 月于我院收治并确诊的 111 例膀胱癌患者为研究对象,收集癌组织及癌旁正常组织,采用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)法检测 CALD1 mRNA 在膀胱癌组织与癌旁正常组织中的表达差异,分析 CALD1 mRNA 相对表达量与临床病理特征的关系。对患者进行 5 年随访,分析 CALD1 mRNA 相对表达量与预后的关系。**结果:**CALD1 mRNA 在膀胱癌组织的相对表达量显著高于癌旁正常组织($P<0.05$);CALD1 mRNA 相对表达量与膀胱癌患者组织分化程度、TNM 分期、淋巴结转移相关($P<0.05$);111 例患者出院后随访 5 年,4 例失访,107 例患者获得随访,CALD1 低表达组和高表达组的 5 年总生存率分别为 72.34%(34/47)、50.00%(30/60)($P<0.05$),CALD1 低表达组 5 年总生存率高于高表达组;Cox 比例风险回归模型分析显示,组织低分化程度、TNM 高分期、淋巴结转移、CALD1 mRNA 高表达是影响膀胱癌患者预后的危险因素($P<0.05$)。**结论:**CALD1 在膀胱癌组织中呈高表达,CALD1 mRNA 相对表达量与患者组织分化程度、TNM 分期、淋巴结转移及预后相关。

关键词:CALD1; mRNA; 膀胱癌; 临床病理特征; 预后

中图分类号:R737.14 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)03-529-05

Relationship Analysis between CALD1 mRNA Expression Level and Clinicopathological Features and Prognosis in Bladder Cancer Tissue*

XIONG Wen¹, SHANG Guang-yu¹, XIANG Bo², YANG Bo³, MA Hui¹

(1 Department of Urology Surgery, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou, Hunan, 416000, China;

2 Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou, Hunan, 416000, China;

3 Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou, Hunan, 416000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the calmodulin binding protein (CALD1) messenger RNA (mRNA) expression level and clinicopathological features and prognosis in bladder cancer tissue. **Methods:** 111 patients with bladder cancer who were admitted and diagnosed in our hospital from July 2015 to July 2017 were selected as the research objects. The cancer tissues and normal tissues adjacent to cancer were collected. The expression difference of CALD1 mRNA in bladder cancer tissues and normal tissues adjacent to the cancer was detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), and the relationship between the relative expression of CALD1 mRNA and clinicopathological features was analyzed. The patients were followed up for 5 years, the relationship between the relative expression of CALD1 mRNA and prognosis were analyzed. **Results:** The relative expression of CALD1 mRNA in bladder cancer was significantly higher than that in normal tissues adjacent to cancer ($P<0.05$). The relative expression of CALD1 mRNA was correlated with degree of tissue differentiation, TNM stage and lymph node metastasis of patients with bladder cancer ($P<0.05$). 111 patients were followed up for 5 years after discharge, 4 were lost to follow-up, and 107 patients were followed up. The 5-year overall survival rate of low CALD1 expression group and high CALD1 expression group were 72.34% (34/47) and 50.00% (30/60), respectively ($P<0.05$). The 5-year overall survival rate of low CALD1 expression group was higher than that of high CALD1 expression group. Cox proportional hazards regression analysis showed that low degree of tissue differentiation, high TNM stage, lymph node metastasis and high CALD1 mRNA expression were the risk factors affecting the prognosis of patients with bladder cancer ($P<0.05$). **Conclusion:** CALD1 is highly expressed in bladder cancer tissue, and the relative expression of CALD1 mRNA is related to the degree of tissue differentiation, TNM stage, lymph node metastasis and prognosis.

Key words: CALD1; mRNA; Bladder cancer; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.14 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)03-529-05

* 基金项目:湖南省卫计委科研基金项目(C2015-83);吉首大学校级科研项目资助(Jdzd21007)

作者简介:熊文(1981-),男,硕士,主任医师,研究方向:泌尿系统肿瘤,E-mail: daxiongbb2022@163.com

(收稿日期:2022-05-24 接受日期:2022-06-21)

前言

膀胱癌为泌尿系统恶性肿瘤,尿路上皮癌为其最常见病理类型^[1,2]。据报道显示,每年全球新发膀胱癌患者达 35.6 万例,因膀胱癌死亡患者达 14.5 万例^[3]。我国膀胱癌 2017 年标化发病率与死亡率分别为 3.89/10 万、1.75/10 万^[4]。根治手术、放疗、免疫疗法等是目前治疗膀胱癌的常用手段,但因肿瘤异质性较大,且术后易发生远处转移或局部复发,患者预后总体较差^[5,6],故寻找与膀胱癌恶性进展与预后有关的生物标志物,为膀胱癌诊治提供新的靶点。肿瘤侵袭和转移是导致恶性肿瘤不良预后的重要因素,其受多个因素的影响,如肌动蛋白骨架重构、细胞黏附、细胞牵张、细胞基底膜附着等,其中肌动蛋白骨架解聚与重排为关键因素^[7]。钙调蛋白结合蛋白(Caldesmon-1, CALD1)属于肌动蛋白结合蛋白,可参与调控细胞增殖与迁移^[8,9]。本研究通过逆转录聚合酶链式反应(Reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)法检测 CALD1 信使 RNA (Messenger RNA, mRNA) 在膀胱癌组织与癌旁正常组织中的表达差异,分析 CALD1 mRNA 表达与患者临床病理特征及预后关系,旨在为防治膀胱癌并改善患者预后生存状况提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究取得我院伦理委员会批准,选取 2015 年 7 月-2017 年 7 月于我院确诊的 111 例膀胱癌患者为研究对象,收集癌组织及癌旁正常组织(距肿瘤切缘大于 2 cm)。111 例患者中男 65 例,女 46 例;年龄为 40~78 岁,平均(63.17±3.45)岁;膀胱癌 TNM 分期(2017 年 AJCC 第 8 版):I~II 期 45 例、III 期 66 例;肿瘤直径:<3 cm 52 例,≥3 cm 59 例;组织分化程度:中高分化 35 例、低分化 76 例;淋巴结转移 44 例、未转移 67 例。纳入标准:(1)初次诊治,均行根治性手术切除,术后病理确诊为膀胱尿路上皮癌;(2)术前未接受任何抗癌治疗;(3)知情同意;(4)临床资料完整。排除标准:(1)伴有其他恶性肿瘤、膀胱挛缩、神经源性膀胱、严重的泌尿生殖系统感染、精神

障碍性疾病;(2)依从性差,无法定期随访。

1.2 研究方法

1.2.1 RT-PCR 法检测 CALD1 mRNA 表达 应用总 RNA 提取试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司)提取癌组织及癌旁正常组织内的总 RNA,完成总 RNA 提取后再应用反转录试剂盒(广州湾区生物科技有限公司)将它逆转录成 cDNA,行 PCR 扩增。PCR 扩增体系(总体系 25 μL):2.0 μL cDNA, 1.0 μL Primer, 9.5 μL RNase H₂O₂, 12.5 μL SYBR Primix Ex TaqTM。PCR 反应条件:预变性 95℃/300 s,变性 93℃/10 s,退火延伸 61℃/30 s,总共循环 40 次。通过扩增曲线读取循环数(Ct),β-actin 为内参,以 2^{-ΔΔCt}法对 CALD1 mRNA 表达情况进行相对定量分析。引物序列如下:CALD1:F: 5'-CGTGGGTAAAAAGGTGTTCC-3' 及 R: 5'-CAAGCCTCCA-AACTCAGGAC-3';β-actin:F: 5'-GGACCTGACTACCT CATG-AA-3' 及 R: 5'-CTTAATGTTCACGCACGATTTC-3'。

1.2.2 预后随访 采用电话或者门诊复查方式,111 例患者出院后行 5 年随访,第 1 年每 3 个月随访 1 次,从第 2 年开始每半年随访 1 次,检查内容包括膀胱镜、B 超、电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)或磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)等,随访日期截止至 2022 年 7 月,统计患者的总生存率。

1.3 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用(%)表示,行 χ^2 检验;Kaplan-Meier 生存曲线分析 CALD1 mRNA 表达与 5 年总生存率的关系;Cox 比例风险回归模型分析影响膀胱癌患者预后的因素。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 膀胱癌组织及癌旁正常组织中 CALD1 mRNA 相对表达量比较

与癌旁正常组织相比,膀胱癌组织 CALD1 mRNA 相对表达量显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 膀胱癌组织及癌旁正常组织中 CALD1 mRNA 相对表达量的数据($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Data of relative expression of CALD1 mRNA in bladder cancer tissues and normal tissues adjacent to cancer($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CALD1 mRNA
Normal tissues adjacent to cancer	111	0.13± 0.03
Bladder cancer tissues	111	0.54± 0.12
t	0.54± 0.12	-34.922
P	0.54± 0.12	<0.001

2.2 CALD1 mRNA 相对表达量与膀胱癌患者临床病理特征的关系

CALD1 mRNA 相对表达量与膀胱癌患者性别、年龄、肿瘤直径无关($P > 0.05$),与组织分化程度、TNM 分期、淋巴结转移相关($P < 0.05$),见表 2。

2.3 CALD1 mRNA 相对表达量与膀胱癌患者 5 年总生存率的关系

111 例膀胱癌患者出院后随访 5 年,4 例失访,107 例患者获得随访,64 例存活。以 CALD1 mRNA 相对表达量平均值进行分组,小于平均值定义为低表达组,反之则为高表达组。CALD1 低表达组和高表达组的 5 年总生存率分别为 72.34% (34/47)、50.00% (30/60),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CALD1 mRNA 表达与膀胱癌患者 5 年总生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线见图 1。

表 2 CALD1mRNA 相对表达量与膀胱癌患者临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)Table 2 Relationship between the relative expression of CALD1mRNA and clinicopathological features of patients with bladder cancer($\bar{x} \pm s$)

Clinicopathological features	n	CALD1 mRNA	t	P
Gender			1.700	0.092
Male	65	0.56 $\pm$ 0.13		
Female	46	0.52 $\pm$ 0.11		
Age			-0.410	0.683
<60 years	44	0.53 $\pm$ 0.10		
$\geq$ 60 years	67	0.54 $\pm$ 0.14		
Tumor diameter			-1.832	0.070
<3 cm	52	0.52 $\pm$ 0.12		
$\geq$ 3 cm	59	0.56 $\pm$ 0.11		
Degree of tissue differentiation			-2.664	0.009
Medium high differentiation	35	0.50 $\pm$ 0.13		
Low differentiation	76	0.56 $\pm$ 0.10		
TNM stage			-3.448	0.001
I~II	45	0.49 $\pm$ 0.12		
IIIA	66	0.57 $\pm$ 0.12		
Lymph node metastasis			-6.326	<0.001
No	67	0.48 $\pm$ 0.10		
Yes	44	0.63 $\pm$ 0.15		

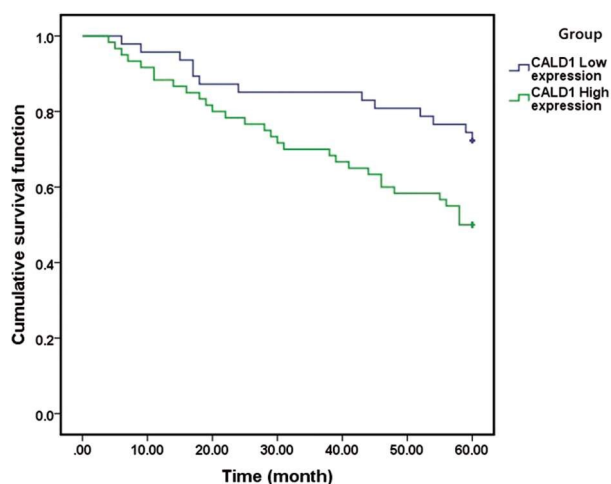


图 1 CALD1 低表达组和高表达组 5 年总生存率的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier survival curves of 5-year overall survival in the low expression group and high expression group of CALD1

2.4 膀胱癌患者预后的单因素分析

性别、年龄、肿瘤直径与膀胱癌患者 5 年总生存率无关 ($P>0.05$), 组织分化程度、TNM 分期、淋巴结转移、CALD1mRNA 表达与膀胱癌患者 5 年总生存率显著相关 ($P<0.05$), 见表 3。

2.5 膀胱癌患者预后的 Cox 比例风险回归模型分析

Cox 比例风险回归模型分析显示, 组织低分化程度、TNM 高分期、淋巴结转移、CALD1mRNA 高表达是影响膀胱癌患者预后的危险因素 ($P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

大多数膀胱癌源于尿路细胞上皮, 目前发病率与病死率均位居我国恶性肿瘤的第 12 位, 呈逐年升高趋势^[10-12]。在过去的三十年里, 随着医疗水平的不断提升, 膀胱切除术结合化疗、免疫治疗等逐步应用于膀胱癌的治疗, 患者预后有所获益, 但其远期生存情况仍不容乐观^[13-15]。本次研究拟从分子蛋白层面揭示影响膀胱癌进展及预后的一些关键因素, 以期为临床寻求膀胱癌新型治疗手段提供理论支撑。增殖和迁移为癌细胞的重要特征, 这两个过程均涉及到细胞骨架重排, 细胞骨架可在细胞内外信号刺激下通过肌动蛋白或肌动蛋白结合蛋白 (actin binding protein, ABPs) 进行有序重排, 从而改变细胞形状^[16]。CALD1 存在于大多数脊椎动物细胞内, 该蛋白可通过选择剪接形成 2 种亚型, 即平滑肌型与非肌型轻链, 前者亚型大多存在于平滑肌细胞中, 为平滑肌细胞收缩结构的完整组件, 后者亚型为细胞骨架单位, 在细胞膜边缘波动、细胞迁移、细胞黏附、细胞周期调控等过程中起关键作用^[17-19]。有研究指出^[20], 在众多正常细胞系中, 非肌型轻链 CALD1 表达量极低, 但在转移性癌细胞中其表达量明显上调, 故认为该蛋白与癌细胞迁移能力相关。Du Y 等^[21]的研究结果提示, 癌相关成纤维细胞 (Cancer associated fibroblasts, CAFs) 在膀胱癌中具有促癌效应, 而 CALD1 蛋白作为膀胱癌中重要的 CAFs 相关基因, CALD1 蛋白可能通过重塑肿瘤微环境继而促进膀胱癌病情进展。Li C 等^[22]报道, CALD1 蛋白具有促进肿瘤生长、侵袭、迁移的作用, CALD1 可通过 JAK/STAT 途径促进膀胱恶性肿瘤进展并且上调 PD-L1

表达水平。以上国外研究均提示 CALD1 与膀胱癌关系密切，但 CALD1 与膀胱癌患者远期预后的关系鲜有报道。

表 3 CALD1mRNA 表达及临床病理特征与膀胱癌患者 5 年总生存率的关系(n, %)

Table 3 Relationship between CALD1mRNA expression and clinicopathological features and 5-year overall survival rate of patients with bladder cancer (n, %)

Clinicopathological features	n	5-year overall survival rate	χ^2	P
Gender			0.454	0.500
Male	63	36(57.14)		
Female	44	28(63.64)		
Age			0.126	0.723
<60 years	42	26(61.90)		
≥60 years	65	38(58.46)		
Tumor diameter			1.495	0.221
<3 cm	50	33(66.00)		
≥3 cm	57	31(54.39)		
Degree of tissue differentiation			5.047	0.025
Medium high differentiation	33	25(75.76)		
Low differentiation	74	39(52.70)		
TNM stage			4.510	0.034
I~II	43	31(72.09)		
IIIA	64	33(51.56)		
Lymph node metastasis			8.270	0.004
No	65	46(70.77)		
Yes	42	18(42.86)		
CALD1mRNA expression			5.472	0.019
Low expression	47	34(72.34)		
High expression	60	30(50.00)		

表 4 膀胱癌患者 5 年预后的 Cox 比例风险回归模型分析

Table 4 Cox proportional hazards regression model analysis of 5-year prognosis of patients with bladder cancer

Variable	Partial regression coefficient	Standard error	Wald χ^2 value	P	Relative risk	95% confidence interval
Low degree of tissue differentiation	0.678	0.286	5.597	0.018	1.969	1.208~3.712
High TNM stage	0.971	0.295	10.872	0.001	2.641	1.639~5.200
Lymph node metastasis	0.793	0.299	7.056	0.008	2.211	1.499~4.834
High CALD1mRNA expression	1.165	0.347	11.293	0.001	3.206	2.105~8.193

本次研究 RT-PCR 法检测结果显示 CALD1 在膀胱癌组织中的相对表达量显著高于癌旁正常组织,提示 CALD1 在膀胱癌组织中呈高表达,其在膀胱癌发病过程中可能发挥重要作用,推测 CALD1 通过影响细胞骨架重构,促使细胞发生异常改变,引发上皮-间质转化,导致肿瘤形成^[23]。同时,CALD1mRNA 相对表达量与膀胱癌患者组织分化程度、TNM 分期、淋巴

结转移显著相关,可能因为 CALD1 高表达引起细胞骨架的无序调节,而造成肿瘤细胞恶性行为,如生长速度变快、浸润、扩散和转移等^[24]。本研究 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险回归模型显示,CALD1 高表达者 5 年总生存率低于 CALD1 低表达者,且 CALD1mRNA 高表达是膀胱癌预后的危险因素。di Martino E 等^[25]报道膀胱癌细胞基质黏附异常变化可促进膀

膀胱癌侵袭与转移, CALD1 作为一种肌动蛋白结合蛋白可降低膀胱癌细胞间黏附能力, 使肿瘤细胞间的接触变得松散, 原发病灶发生扩散、转移, 加速肿瘤恶性进展, 导致不良预后风险增加^[20]。

此外, 组织低分化程度、TNM 高分期、淋巴结转移亦是影响膀胱癌患者预后的相关因素, 其原因有: (1) 对于组织低分化程度者, 其肿瘤恶性程度越高, 而恶性程度与膀胱癌预后呈负相关^[27,28]; (2) 对于 TNM 分期较高者, 其癌细胞浸润程度较深, 淋巴结转移范围较广, 此时行根治性手术切除, 病变组织无法完全清除, 通常会有残留病灶, 故术后复发风险相对较大^[29]; (3) 发生淋巴结转移者大部分处于疾病的中晚期, 癌细胞长时间伴随于人体内, 致使患者免疫功能减弱, 加之手术和术后其他辅助疗法对机体产生的负面影响, 故此类患者预后相对较差^[30]。

综上所述, 膀胱癌组织 CALD1 mRNA 相对表达量异常升高, 其与患者组织分化程度、TNM 分期、淋巴结转移及预后相关, 这对于临床诊治膀胱癌有一定指导意义, 但 CALD1 与膀胱癌发病机制的关系需动物模型研究、细胞学实验等进一步验证分析。

参考文献(References)

- [1] Garrido Siles M, López-Beltrán A, Pelechano P, et al. Advances in Transversal Topics Applicable to the Care of Bladder Cancer Patients in the Real-World Setting[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(16): 3968
- [2] Koguchi D, Matsumoto K, Shiba I, et al. Diagnostic Potential of Circulating Tumor Cells, Urinary MicroRNA, and Urinary Cell-Free DNA for Bladder Cancer: A Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9148
- [3] Halaseh SA, Halaseh S, Alali Y, et al. A Review of the Etiology and Epidemiology of Bladder Cancer: All You Need To Know[J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e27330
- [4] 胡锦丹, 王宇. 中医药治疗膀胱癌临床研究进展及机制概述 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(1): 91-95
- [5] 赵士磊, 李逢洲, 郭涛, 等. 肿瘤异质性基础及其潜在治疗方式选择 [J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(7): 4-5
- [6] Wang Z, Zhou Y, Guan C, et al. The impact of previous cancer on overall survival of bladder cancer patients and the establishment of nomogram for overall survival prediction[J]. *Medicine*, 2020, 99(38): e22191
- [7] 江奇峰, 蔡绍哲, 晏小清. 钙调蛋白结合蛋白及其磷酸化对癌细胞迁移能力的影响研究 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2010, 37(3): 326-336
- [8] Liu Y, Xie S, Zhu K, et al. CALD1 Is a Prognostic Biomarker and Correlated with Immune Infiltrates in Gastric Cancers [J]. *Heliyon*, 2021, 3(12): e07257
- [9] 赵阳, 常富江, 葛雷, 等. 膀胱癌诊断与预后相关基因 TPM1 和 CALD1 的筛选及验证[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(9): 827-832
- [10] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132
- [11] Yang R, Wang B, Chen YJ, et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum agents for biliary tract cancers: a meta-analysis [J]. *Anticancer Drugs*, 2013, 24(8): 871-877
- [12] Teoh JY, Huang J, Ko WY, et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita [J]. *Eur Urol*, 2020, 78(6): 893-906
- [13] Tang H, Kan L, Ou T, et al. Development of a novel prognostic signature for predicting the overall survival of bladder cancer patients [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20194432
- [14] Mannion L, Bosco C, Nair R, et al. Overall survival, disease-specific survival and local recurrence outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy and brachytherapy: a systematic review [J]. *BJU Int*, 2020, 125(6): 780-791
- [15] 郑超, 陈超, 赵磊, 等. 三维适形放疗联合 GT 化疗方案对晚期膀胱癌患者免疫功能、生活质量及肿瘤标志物水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(1): 88-93
- [16] 张迪, 张惠娇, 叶剑鹏, 等. 长链非编码 RNAEIF3J-AS1 通过上调肌动蛋白结合蛋白表达促进肝癌细胞侵袭和迁移能力[J]. *贵州医药*, 2021, 45(10): 1515-1518, 封 3
- [17] Ekinci Ö, Öğüt B, Çelik B, et al. Compared With Elastin Stains, h-Caldesmon and Desmin Offer Superior Detection of Vessel Invasion in Gastric, Pancreatic, and Colorectal Adenocarcinomas[J]. *Int J Surg Pathol*, 2018, 26(4): 318-326
- [18] Yao YB, Xiao CF, Lu JG, et al. Caldesmon: Biochemical and Clinical Implications in Cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(18): 634759
- [19] De Marchi T, Timmermans AM, Smid M, et al. Annexin-A1 and caldesmon are associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor positive recurrent breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3): 3098-3110
- [20] Cheng Q, Tang A, Wang Z, et al. CALD1 Modulates Gliomas Progression via Facilitating Tumor Angiogenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2705
- [21] Du Y, Jiang X, Wang B, et al. The cancer-associated fibroblasts related gene CALD1 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltration in bladder cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 283
- [22] Li C, Yang F, Wang R, et al. CALD1 promotes the expression of PD-L1 in bladder cancer via the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(18): 1441
- [23] Zhang S, Wang Q, Li W, et al. MIR100HG Regulates CALD1 Gene Expression by Targeting miR-142-5p to Affect the Progression of Bladder Cancer Cells in vitro, as Revealed by Transcriptome Sequencing[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 8(21): 793493
- [24] 江奇峰, 蔡绍哲, 晏小清. 钙调蛋白结合蛋白通过调节细胞骨架稳定性影响肿瘤细胞运动能力 [J]. *生物物理学报*, 2010, 26(2): 125-137
- [25] di Martino E, Kelly G, Roulson JA, et al. Alteration of cell-cell and cell-matrix adhesion in urothelial cells: an oncogenic mechanism for mutant FGFR3[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(1): 138-148
- [26] 卢伟, 陈兵海. 基于多重生物信息学分析对膀胱癌关键基因及其调控网络的研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(15): 6-11
- [27] 肖琛. 丝裂霉素膀胱灌注对膀胱癌根治术患者预后及肿瘤恶性程度的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2020, 2(7): 3-4
- [28] 张妹越, 刘吉文, 蒋鑫, 等. 术前血清肿瘤标志物水平对浸润性膀胱癌根治术后生存率的预测价值 [J]. *西部医学*, 2021, 33(2): 240-243
- [29] 朱丽娜, 李飞宇. MRI 评估膀胱癌 T 分期及预测其组织学分级的探讨[J]. *放射学实践*, 2017, 32(10): 4-6
- [30] 张金英. 膀胱癌术后患者预后影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(4): 12-15