

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.22.024

IL-2、IFN- γ 、TNF- α 在膀胱癌患者中的水平变化及意义

尤平洪 李令勋 段小波 朱延杰 赵文武 谢顺明

(成都中医药大学附属德阳医院 / 德阳市人民医院泌尿外科 四川 德阳 618000)

摘要 目的:探讨白细胞介素-2(IL-2)、 γ -干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在膀胱癌患者中的水平变化及意义。**方法:**选择从2015年2月到2016年12月在我院进行治疗的膀胱癌患者66例纳入本次研究,为膀胱癌组,选择同期在我院治疗的65例腺性膀胱炎患者记为膀胱炎组,另选择同期在我院进行体检的健康体检者65例记为对照组,对比各组患者的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平,不同类型和临床分期的膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平,分析IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平与其病理类型和临床分期的相关性。**结果:**膀胱癌组的IL-2和IFN- γ 水平均明显低于膀胱炎组和对照组,TNF- α 水平明显高于膀胱炎组和对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。不同类型膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平相比,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。T2~T4膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 水平均明显低于Tis~T1者,TNF- α 水平明显高于Tis~T1者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。根据Spearman相关性分析发现,膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 与其临床分期均呈负相关($P<0.05$),TNF- α 与其临床分期呈正相关($P<0.05$),而患者的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平与其病理类型则无明显相关性($P>0.05$)。**结论:**IL-2、IFN- γ 在膀胱癌患者中的表达明显下降,而TNF- α 表达明显上升,且患者的上述三种指标与其临床分期有关,但与其病理类型无关。

关键词:白细胞介素-2; γ -干扰素;肿瘤坏死因子- α ;膀胱癌;水平变化;意义

中图分类号:R737.14 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)22-4303-04

Level Changes and Significance of IL-2, IFN- γ and TNF- α in Bladder Cancer Patients

YOU Ping-hong, LI Ling-xun, DUAN Xiao-bo, ZHU Yan-jie, ZHAO Wen-wu, XIE Shun-ming

(Department of Urology, Deyang Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine/Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan, 618000, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the level changes and significance of IL-2, IFN- γ , TNF- α in patients with bladder cancer. **Methods:** 66 patients with bladder cancer who were treated in our hospital from February 2015 to December 2016 were enrolled in this study, which was denoted by bladder cancer group, 65 patients with cystitis glandularis who were treated in our hospital during the same period were selected as cystitis group, another 65 healthy persons who were examined in our hospital during the same period were selected as control group, and compared the levels of IL-2, IFN- γ and TNF- α in each group, and the levels of IL-2, IFN- γ and TNF- α in patients with bladder cancer of different types and clinical stages. The correlation of IL-2, IFN- γ and TNF- α levels with pathological types and clinical stages were analyzed. **Results:** The levels of IL-2 and IFN- γ in bladder cancer group were significantly lower than those in cystitis group and control group, the level of TNF- α was significantly higher than that of cystitis group and control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in IL-2, IFN- γ and TNF- α levels in different types of bladder cancer patients (both $P>0.05$). IL-2, IFN- γ levels in T2 to T4 bladder cancer patients were significantly lower than Tis to T1, TNF- α level was significantly higher than Tis to T1, the difference was statistically significant (both $P<0.05$). According to Spearman method evaluation correlation founded that IL-2, IFN- γ levels in patients with bladder cancer were negatively correlated with clinical stage, TNF- α level was positively correlated with clinical stage. However, there was no correlation between IL-2, IFN- γ and TNF- α levels in patients with pathological type. **Conclusion:** IL-2, IFN- γ expression in bladder cancer patients are decreased significantly, while TNF- α expression is increased significantly, and the above three indexes of patients are related to clinical stage, but not related to pathological type.

Key words: IL-2; IFN- γ ; TNF- α ; Bladder cancer; Level change; Significance

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

Article ID: 1673-6273(2017)22-4303-04

前言

作者简介:尤平洪(1981-),男,硕士,主治医师,从事泌尿系肿瘤方面的研究,E-mail: yoooo2948@sina.com

(收稿日期:2017-01-06 接受日期:2017-01-26)

膀胱癌为发生于膀胱黏膜位置的恶性肿瘤,属于泌尿系统高发恶性肿瘤,临床发病率非常高,大约为6.61/10万,经统计膀胱癌在我国泌尿生殖科肿瘤发病率中居首位,大约为30%~55%^[1]。膀胱癌发病年龄较广,且伴随年龄不断增大其发病率也逐渐上升,目前较常见的类型为移行细胞癌,约占90%。对于该

类膀胱癌临床治疗多以手术疗法为主,但由于患者术后易出现复发情况。因此其5年生存率通常较低,对患者生活及生命安全均造成较大影响,引起社会广泛关注。有学者指出,对于膀胱癌治疗需遵循及早确诊以及尽早治疗的原则^[2],并且经研究发现,多数膀胱癌患者均伴有不同程度炎症反应情况,其机体表现为免疫失衡,并且多种细胞因子会存在异常^[3]。而寻找出和膀胱癌发展存在关联的细胞因子指标,并研究其异常表达所发挥的意义,对提高膀胱癌临床诊疗效果均十分重要。白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)属于趋化因子家族中的一类细胞因子,其主要由活化T细胞形成,可促使淋巴细胞的生长和增殖以及分化,且对机体免疫应答及抗病毒感染均有着较强作用^[4]。干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)属于水溶性的二聚体相关细胞因子,其作为II型干扰素的唯一成员,在早期时可被称为巨噬细胞的活化因子。IFN- γ 主要通过活化T细胞以及自然杀伤细胞形成,具有抗病毒和免疫调节以及抗肿瘤的特点。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)主要是通过巨噬细胞及单核细胞所形成的一种促炎性细胞因子,可参与到正常的炎症反应及免疫反应过程中,其在慢性炎症及恶性肿瘤中均具有较高的表达水平^[5]。由于上述三种指标对患者的诊治及预后均具有较好的判定作用,本文通过研究分析IL-2、IFN- γ 、TNF- α 在膀胱癌患者中的水平变化及意义,旨在为临床诊治提供方案依据,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选择从2015年2月到2016年12月在我院进行治疗的膀胱癌患者66例纳入本次研究,记为膀胱癌组。纳入标准:(1)经膀胱镜检和病理学诊断确诊;(2)年龄>40岁;(3)对本次研究知情同意,并且已签署同意书。排除标准:(1)有其他种类的恶性肿瘤;(2)病历资料信息已缺失者。膀胱癌组男36例,女30例;年龄42~73岁,平均(56.75 $\pm$ 1.38)岁。根据世界卫生组织制定的病理分级划分后,移行上皮癌45例,鳞状上皮癌15例,腺上皮癌6例。根据国际抗癌联盟制定的临床分期划分

后,可知,T2~T4 28例,Tis~T1 38例。选择同期在我院治疗的65例腺性膀胱炎患者记为膀胱炎组,男37例,女28例;年龄43~70岁,平均(56.82 $\pm$ 1.40)岁。另选择同期在我院进行体检的健康体检者65例记为对照组,男40例,女25例;年龄44~73岁,平均(57.01 $\pm$ 1.53)岁。比较三组的年龄以及性别等一般资料,差异不显著($P>0.05$),本次研究已经获得了医院伦理委员会的评审通过。

1.2 研究方法

对各组受试者在清晨时抽取其外周静脉血约4 mL,进行15 min转速为3000 r/min的离心处理,提取血清后放在-80℃的冰箱内保存待测。利用CBA法测定血清IL-2、IFN- γ 以及TNF- α 的水平,相关试剂盒购自上海的雅浦公司,利用美国贝克曼库尔特公司生产的AU5800型全自动生化分析仪进行检测,遵照说明书描述的步骤逐条实施。

1.3 观察指标

对比各组患者的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平,不同类型和临床分期的膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平,分析IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平与其病理类型和临床分期的相关性。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0统计软件分析,计数资料以n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,实施t检验,多组间的比较采用方差分析,相关性的分析应用Spearman法进行处理, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平的对比

三组IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平整体比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。膀胱癌组的IL-2和IFN- γ 水平均分别明显低于膀胱炎组和对对照组,TNF- α 水平明显高于膀胱炎组和对对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。膀胱炎组和对对照组的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 三组的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平的对比

Table 1 Comparison of levels of IL-2, IFN- γ and TNF- α between three groups

Groups	n	IL-2(pg/mL)	INF- γ (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
Bladder cancer group	66	3.10 $\pm$ 0.47 ^{*a}	4.23 $\pm$ 0.81 ^{*a}	7.33 $\pm$ 1.25 ^{*a}
Cystitis group	65	3.68 $\pm$ 0.66	5.37 $\pm$ 1.35	4.06 $\pm$ 1.03
Control group	65	3.83 $\pm$ 0.72	5.63 $\pm$ 1.41	3.92 $\pm$ 0.87
F	-	5.684	6.237	9.366
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with control group, * $P<0.05$; Compared with cystitis group, ^a $P<0.05$.

2.2 不同类型膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平的对比

不同类型膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平相比,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表2。

2.3 不同临床分期膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平的对比

T2~T4膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 水平均明显低于Tis~

T1者,TNF- α 水平明显高于Tis~T1者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 及TNF- α 水平与其病理类型和临床分期的相关性分析

根据Spearman法评价相关性发现,膀胱癌患者的IL-2、IFN- γ 与其临床分期均呈负相关($P<0.05$),TNF- α 与其临床分

期呈正相关($P<0.05$),而患者的 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 水平与其病理类型则无明显相关性($P>0.05$),见表 4。

表 2 不同类型膀胱癌患者的 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 水平的对比

Table 2 Comparison of levels of IL-2, IFN- γ and TNF- α in different style of bladder cancer patients

Groups	n	IL-2(pg/mL)	INF- γ (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
Transitional cell carcinoma	45	3.08 $\pm$ 0.33	4.22 $\pm$ 0.72	7.30 $\pm$ 1.19
Squamous cell carcinoma	15	3.06 $\pm$ 0.41	4.21 $\pm$ 0.69	7.29 $\pm$ 1.15
Gland carcinoma	6	3.05 $\pm$ 0.36	4.23 $\pm$ 0.74	6.98 $\pm$ 1.08
F	-	1.265	1.306	0.984
P	-	0.362	0.287	0.376

表 3 不同临床分期膀胱癌患者的 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 水平的对比

Table 3 Comparison of levels of IL-2, IFN- γ and TNF- α in different clinical staging of bladder cancer patients

Groups	n	IL-2(pg/mL)	INF- γ (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
T2~T4	28	2.84 $\pm$ 0.39	3.89 $\pm$ 0.55	7.32 $\pm$ 1.05
Tis~T1	38	3.07 $\pm$ 0.28	4.23 $\pm$ 0.61	6.65 $\pm$ 1.01
t	-	2.791	2.332	2.619
P	-	0.007	0.023	0.011

表 4 膀胱癌患者的 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 水平与其病理类型和临床分期的相关性

Table 4 Relevance of levels of IL-2, IFN- γ and TNF- α of bladder cancer patients with its pathological type and clinical stage

Indexes	IL-2(pg/mL)		INF- γ (pg/mL)		TNF- α (pg/mL)	
	r	P	r	P	r	P
Pathological type	1.246	0.375	1.079	0.462	1.353	0.168
Clinical stage	-0.796	0.001	-0.752	0.001	0.684	0.002

3 讨论

膀胱癌在临床上较为多发,且其发病率不断上升,对患者生活及健康均造成较大威胁,并且使患者家庭和社会承受较大负担,其诊疗相关工作一直以来都受到高度重视。该病病因较复杂,目前尚未明确,其可受到内在型遗传因素以及外在型环境因素等多种因素的诱导作用而发病。当前临床认为吸烟可能是导致膀胱癌的一种较为明显的致病因素,据相关数据统计,在临床上大约有 30%~50%的患者存在长期吸烟的特点,而吸烟甚至能够使得膀胱癌的危险率上升 2~6 倍^[6]。伴随吸烟时间延长,患者的发病率也随之增大。除吸烟外,苯胺和二氨基联苯,以及 1、2-萘胺均属于可能会导致膀胱癌的相关致癌物,若长期与此类物质接触,则可能患有膀胱癌。多项报道均指出,在恶性肿瘤的整个发生及发展过程中,免疫反应以及炎症反应等均与其存在密切关系,并且起到关键作用^[7,8]。其中,IL-2、IFN- γ 以及 TNF- α 在免疫类疾病和恶性肿瘤等病情发展中均非常重要。而已知 IL-2、IFN- γ 以及 TNF- α 均主要通过 Th1 细胞所分泌而得, Th1 作为一种常见的 Th 细胞亚群,可参与多项炎症反应和免疫活动。同时有研究显示,膀胱癌患者所伴有的炎症反应和免疫紊乱等现象较普遍,其相关细胞因子以及相应生化指标等水平均呈现一定程度异常,但上述指标变化对膀胱癌进展所起到的意义如何,仍需深入研究总结^[9,10]。

本文通过研究发现,膀胱癌组的 IL-2 和 INF- γ 水平均明显

低于膀胱炎组和对照组, TNF- α 水平明显高于膀胱炎组和对照组(均 $P<0.05$),且膀胱炎组和对照组的 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 水平相比,差异不显著($P>0.05$),这符合 Lima L 等人^[11,12]的报道结果,提示 IL-2 和 INF- γ 水平在膀胱癌患者中呈低表达,而 TNF- α 水平则呈高表达。分析原因可能是因为 IL-2 有助于 STAT5 类型信号通路进行上调,并且使 STAT3 表达下调,促使 Foxp3 充分发挥作用,进而获得降低炎症水平的作用效果。同时多项报道也显示, IL-2 有助于 IL-17 和 Th17 水平下调,并抑制其发挥作用,进而阻止信号通路顺利表达,中断免疫应答以及组织发生炎症反应等,同时其对血管形成等活动同样起到抑制作用,起到抑制恶性肿瘤发展的作用^[13]。而 IFN- γ 能够帮助提高 NK 细胞以及巨噬细胞等抗癌效果。因此,其对肿瘤细胞起到较理想杀伤作用。同时, IFN- γ 和 IL-2 同样可以促进 STAT3 自身表达下调,并促使 Foxp3 有效发挥功能,最终影响炎症反应。TNF- α 的作用在于其能够提升白细胞介素在组织和血管内分泌量以及表达情况等,并可有助于诱导 VEGF 充分表达,对肿瘤组织微血管形成起到促进作用。此外, TNF- α 对 STST5 类型信号通道起到下调作用,并提升 STST3 表达情况,阻止了 Foxp3 本身作用发挥。同时,本文发现,不同类型膀胱癌患者的 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 水平相比,差异不显著(均 $P>0.05$),但 T2~T4 膀胱癌患者的 IL-2、IFN- γ 水平均分别明显低于 Tis~T1 者, TNF- α 水平明显高于 Tis~T1 者(均 $P<0.05$),这提示病理类型不会影响炎症因子的表达,但临床分期则可能

影响到炎症因子的水平。进一步根据 Spearman 法评价相关性发现,膀胱癌患者的 IL-2、IFN- γ 与其临床分期均呈负相关, TNF- α 与其临床分期呈正相关。而患者的 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 水平与其病理类型则无明显相关性,这再次证实膀胱癌的临床分期可能与患者的病情及预后联系紧密。我们认为原因主要在于随着患者临床分期的增加通常预示着患者的病情加重,各项炎症指标及因子水平均会受到进一步的影响,因此表现出较强的相关性^[14]。而病理分型则不能直接表明患者的病情严重程度,对炎症因子水平的影响也相对较弱。这在 Sui W 等人^[15]的报道中也可发现类似结论。

综上所述,IL-2、IFN- γ 在膀胱癌患者中的表达明显下降,而 TNF- α 表达明显上升,且患者的 IL-2、IFN- γ 与其临床分期均呈负相关,TNF- α 与其临床分期呈正相关,而患者的 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 水平与其病理类型则无明显相关性。

参考文献(References)

- [1] 张梁,徐向前,王友宝,等.miR-126 在膀胱癌患者尿液中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(14): 2776-2779
Zhang Liang, Xu Xiang-qian, Wang You-bao, et al. Differential Expression and Clinical Significance of Urine miR-126 in Bladder Cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(14): 2776-2779
- [2] Long X, Zu X, Li Y, et al. Epidermal Growth Factor Receptor and Ki-67 as Predictive Biomarkers Identify Patients Who Will Be More Sensitive to Intravesical Instillations for the Prevention of Bladder Cancer Recurrence after Radical Nephroureterectomy [J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166884
- [3] 张彩祥,丰琅,田野,等.上尿路尿路上皮癌患者肾输尿管全切术后复发膀胱癌的危险因素分析[J].中华泌尿外科杂志, 2016, 37(7): 488-492
Zhang Cai-xiang, Feng Lang, Tian Ye, et al. Risk factors of the bladder cancer occurrence after radical nephroureterectomy of the upper tract urothelial carcinoma[J]. Chinese Journal of Urology, 2016, 37(7): 488-492
- [4] Bunimovich-Mendrazitsky S, Halachmi S, Kronik N. Improving Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy for bladder cancer by adding interleukin 2 (IL-2): a mathematical model [J]. Math Med Biol, 2016, 33(2): 159-188
- [5] 李得春. 肿瘤坏死因子 α 308 和肿瘤坏死因子 α 238 位点基因多态性与藏族骨关节结核发病关系研究[J].中国全科医学, 2015, 18(6): 645-648
Li De-chun. Relationship between Tumor Necrosis Factor- α 308 and 238 Polymorphisms and Osteoarticular Tuberculosis in Tibetans[J]. Chinese General Practice, 2015, 18(6): 645-648
- [6] Bidnur S, Savdie R, Black PC, et al. Inhibiting Immune Checkpoints for the Treatment of Bladder Cancer [J]. Bladder Cancer, 2016, 2(1): 15-25
- [7] 胡恩平,程伟松,潘正波,等.血细胞炎症因子在膀胱癌患者中的检测水平研究[J].中华医院感染学杂志, 2015, 25(10): 2168-2170
Hu En-ping, Cheng Wei-song, Pan Zheng-bo, et al. Detection of levels of serum inflammatory cytokines in bladder cancer patients with complicated infections [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2015, 25(10): 2168-2170
- [8] Longo T, McGinley KF, Freedman JA, et al. Targeted Exome Sequencing of the Cancer Genome in Patients with Very High-risk Bladder Cancer[J]. Eur Urol, 2016, 70(5): 714-717
- [9] 叶卫丰,贺敏,吴志斌.膀胱癌患者外周血中 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的表达及临床意义[J].临床和实验医学杂志, 2016, 15(11):1064-1067
Ye Wei-feng, He Min, Wu Zhi-bing. Study on the clinical significance of expression of serum levels of IL-2, IFN- γ and TNF- α in patients with bladder cancer [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2016, 15(11): 1064-1067
- [10] Feng C, Ho Y, Sun C, et al. TFPI-2 expression is decreased in bladder cancer and is related to apoptosis [J]. J BUON, 2016, 21 (6): 1518-1523
- [11] Lima L, Oliveira D, Ferreira JA, et al. The role of functional polymorphisms in immune response genes as biomarkers of bacille Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy outcome in bladder cancer: establishment of a predictive profile in a Southern Europe population [J]. BJU Int, 2015, 116(5): 753-763
- [12] 孙方浩,毛立军,魏晋,等.荷瘤肿瘤坏死因子相关诱导凋亡配体基因的溶瘤腺病毒联合吉西他滨对裸鼠人膀胱癌 T24 细胞移植瘤的抑制作用[J].中华实验外科杂志, 2015, 32(3): 569-571
Sun Fang-hao, Mao Li-jun, Wei Jin, et al. Inhibitory effect of gemcitabine and oncolytic adenovirus carrying tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand on implanted human T24 bladder cancer T24 in nude mice[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2015, 32(3): 569-571
- [13] Den Otter W. Re: Editorial comment on Role of marker lesion when applying intravesical instillations of IL-2 for non-muscle-invasive bladder cancer comparison of the therapeutic effects in two pilot studies: D. P. Wood J Urol 2014; 191: 348 [J]. J Urol, 2015, 193(2): 734-735
- [14] Masson-Lecomte A, Rava M, Real FX, et al. Inflammatory biomarkers and bladder cancer prognosis: a systematic review [J]. Eur Urol, 2014, 66(6): 1078-1091
- [15] Sui W, Matulay JT, James MB, et al. Micropapillary Bladder Cancer: Insights from the National Cancer Database[J]. Bladder Cancer, 2016, 2(4): 415-423
- [16] Nesi G, Nobili S, Cai T, et al. Chronic inflammation in urothelial bladder cancer[J]. Virchows Arch, 2015, 467(6): 623-633
- [17] Liu Y, Lan L, Huang K, et al. Inhibition of Lon blocks cell proliferation, enhances chemosensitivity by promoting apoptosis and decreases cellular bioenergetics of bladder cancer: potential roles of Lon as a prognostic marker and therapeutic target in bladder cancer [J]. Oncotarget, 2014, 5(22): 11209-11224
- [18] Cui X, Kong C, Zhu Y, et al. miR-130b, an onco-miRNA in bladder cancer, is directly regulated by NF- κ B and sustains NF- κ B activation by decreasing Cyclindromatosis expression [J]. Oncotarget, 2016, 7 (30): 48547-48561
- [19] Favilla V, Castelli T, Urzì D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, a biomarker in non-muscle invasive bladder cancer: a single-institutional longitudinal study[J]. Int Braz J Urol, 2016, 42(4): 685-693
- [20] Kong C, Zhan B, Piao C, et al. Overexpression of UNC5B in bladder cancer cells inhibits proliferation and reduces the volume of transplantation tumors in nude mice [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 892