

非肌层浸润性膀胱癌组织中 OTUD5 和 RNF186 表达与临床病理特征的关系及预后价值研究

吴楠¹, 孙立如¹, 李亚东¹, 刘文军² (1. 唐山市中医院泌尿外科, 河北唐山 063000;
2. 迁安市人民医院泌尿外科, 河北唐山 064400)

摘要: 目的 研究非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 癌组织中结构域蛋白去泛素化酶 5 (domain protein ubiquitin 5, OTUD5)、环指蛋白 186 (ring finger protein 186, RNF186) 表达与临床病理特征的关系及预后价值研究。方法 收集 2019 年 1 月~2020 年 1 月唐山市中医院收治的 106 例 NMIBC 患者。免疫组织化学检测 NMIBC 癌组织及癌旁组织 OTUD5, RNF186 表达。比较不同临床病理特征 NMIBC 癌组织 OTUD5, RNF186 表达差异。Kaplan-Meier 曲线分析 (Log-Rank 检验) OTUD5, RNF186 表达对 NMIBC 无进展生存预后的影响。COX 回归模型分析影响 NMIBC 患者无进展生存预后的因素。结果 NMIBC 癌组织中 OTUD5 (62.26%), RNF186 (66.04%) 的阳性率高于癌旁组织 (11.32%, 8.49%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=59.146, 75.079$, 均 $P < 0.05$)。NMIBC 癌组织中 OTUD5 与 RNF186 表达呈显著正相关 ($r=0.659, P < 0.05$)。T1 期、高级别尿路上皮癌 NMIBC 癌组织中 OTUD5 (72.97%, 84.21%), RNF186 (77.03%, 86.84%) 阳性率高于 Ta/Tis 期 (37.50%, 50.00%)、低级别尿路上皮癌 (40.63%, 54.41%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=11.964, 13.199; 12.143, 11.431$, 均 $P < 0.05$)。OTUD5 阳性组 (40.91%)、RNF186 阳性组 (45.71%) 三年累积无进展生存率低于 OTUD5 阴性组 (90.00%)、RNF186 阴性组 (86.11%) 患者 (Log-Rank test $\chi^2=24.710, 14.586$, 均 $P < 0.05$)。OTUD5 阳性 (OR=1.446, 95%CI: 1.086 ~ 1.925)、RNF186 阳性 (OR=1.579, 95%CI: 1.132 ~ 2.024)、肿瘤 TNM 分期 T1 期 (OR=1.582, 95%CI: 1.219~2.054)、病理分级高级别 (OR=1.570, 95%CI: 1.188 ~ 2.074) 是影响 NMIBC 患者无进展生存的独立危险因素 (均 $P < 0.001$)。结论 NMIBC 患者癌组织 OTUD5, RNF186 表达升高, 与肿瘤 TNM 分期、病理分级有关, 是影响 NMIBC 患者预后的独立危险因素。

关键词: 非肌层浸润性膀胱癌; 结构域蛋白去泛素化酶 5; 环指蛋白 186; 临床病理特征

中图分类号: R737.14; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 05-075-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.014

Study on the Clinicopathological Characteristics and Prognostic Value of the Expression of OTUD5 and RNF186 in Non-muscle Invasive Bladder Cancer

WU Nan¹, SUN Liru¹, LI Yadong¹, LIU Wenjun²

(1. Department of Urology, Tangshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Hebei Tangshan 063000, China;
2. Department of Urology, Qian'an People's Hospital, Hebei Tangshan 064400, China)

Abstract: Objective To study the expression of domain protein ubiquitin 5 (OTUD5) and ring finger protein 186 (RNF186) in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and their relationship with clinicopathological characteristics and prognostic value. **Methods** A total of 106 NMIBC patients admitted to Tangshan Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2019 to January 2020 were collected. OTUD5 and RNF186 expression in NMIBC cancer tissue and para-cancer tissue were detected by immunohistochemistry. The differences between OTUD5 and RNF186 expressions in NMIBC cancer tissues with different clinical and pathological characteristics were compared. Kaplan-Meier curve analysis (Log Rank test) was used to analyze the impact of OTUD5 and RNF186 expression on progression free survival of NMIBC. COX regression model analysis was used to analyze factors affecting progression free survival in NMIBC patients. **Results** The positive rates of OTUD5 (62.26%) and RNF186 (66.04%) in NMIBC cancer tissue were higher than those in adjacent tissues (11.32%, 8.49%), with significant differences ($\chi^2=59.146, 75.079$, all $P < 0.05$). There was a significant positive correlation between OTUD5 and RNF186 expressions in NMIBC cancer ($r=0.659, P < 0.05$). The positive rates of OTUD5 (72.97%, 84.21%) and RNF186 (77.03%, 86.84%) in T1 stage and high-grade NMIBC cancer tissues were higher than those in Ta/Tis stage (37.50%, 50.00%) and low-grade cancer tissues (40.63%, 54.41%), and the differences were significant ($\chi^2=11.964, 13.199; 12.143, 11.431$, all $P < 0.05$). The 3-year

基金项目: 河北省医学科学研究课题 (编号: 20201442)。

作者简介: 吴楠 (1977-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 泌尿系统肿瘤诊治, E-mail: wunan200807@163.com。

cumulative progression free survival rate of patients in the OTUD5 positive group (40.91%) and RNF186 positive group (45.70%) were lower than that in the OTUD5 negative group (90.00%) and RNF186 negative group (86.11%) (Log Rank test $\chi^2=24.710$, 14.586, all $P<0.05$). OTUD5 positive (OR=1.446, 95%CI: 1.086 ~ 1.925), RNF186 positive (OR=1.579, 95%CI: 1.132 ~ 2.024), Tumor TNM stage T1 (OR=1.582, 95%CI: 1.219~2.054) and high pathological grade (OR=1.570, 95%CI: 1.188~2.074) were independent risk factors affecting progression free survival in NMIBC patients (all $P<0.001$). **Conclusion** The increased expression of OTUD5 and RNF186 in cancer tissue of NMIBC patients are related to tumor TNM staging and pathological grading and are independent risk factors affecting the prognosis of NMIBC patients.

Keywords: non-muscle invasive bladder cancer; domain protein ubiquitin 5; ring finger protein 186; clinicopathological characteristics

膀胱癌 (bladder cancer) 是泌尿系统肿瘤, 全世界每年新发患者例数达 43.0 万, 死亡例数达 16.5 万^[1]。非肌层浸润膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 包括 Tis, Ta 和 T1, 占所有膀胱癌类型的 70%。NMIBC 的治疗采用手术联合局部化疗, 但术后 NMIBC 复发率较高^[2]。寻找能够预测 NMIBC 预后的肿瘤标志物意义重大。结构域蛋白去泛素化酶 5 (OTU deubiquitinase 5, OTUD5) 属于去泛素化酶家族成员, 含有 OTU 结构域, 参与先天免疫调节、DNA 损伤修复等生物学过程^[3]。近年来发现, 在肺癌、宫颈癌等^[4-5]恶性肿瘤中 OTUD5 均异常表达上调, 其能促进肿瘤增殖及转移, 导致患者预后不良。环指蛋白 186 (ring finger protein 186, RNF186) 属于环指蛋白家族成员, 含有 RNF 结构域, 具有 E3 泛素连接酶活性, 参与蛋白酶体介导的泛素依赖性蛋白分解过程^[6]。近年来发现, RNF186 能够激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路, 促进肿瘤细胞的过度增殖, 是潜在的肿瘤预后相关标志物^[7]。目前 OTUD5, RNF186 在 NMIBC 中的表达尚不明确。本研究检测 NMIBC 组织中 OTUD5, RNF186 表达, 探讨其临床预后评估价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2019 年 1 月 ~ 2020 年 1 月唐山市中医院收治的 106 例 NMIBC 患者。纳入标准: ①初次诊治, 均行经尿道膀胱肿瘤电切术, 术后病理组织检查明确为非肌层浸润膀胱尿路上皮癌; ②临床资料完整; ③患者及家属能够配合治疗, 术后接受规范的表柔比星膀胱灌注化疗; ④患者及家属已签署知情同意书。排除标准: ①伴其他部位的原发性恶性肿瘤; ②并发尿道狭窄, 尿路感染等疾病; ③存在淋巴结转移或远处转移; ④并发严重肝肾功能障碍; ⑤并发自身免疫性疾病。106 例 NMIBC 患者中男性 65 例, 女性 41 例, 年龄 31 ~ 79 (64.12 ± 5.95) 岁; 既往有吸烟史 40 例, 无吸烟史 66 例; 肿瘤最大径: ≥ 2cm 者 33 例, < 2cm 者 73 例; 肿瘤病灶数目: 单发病灶 68 例, 多发病灶 38 例; 肿瘤 TNM 分期: Ta-Tis 期 32 例, T1 期 74 例; 病理分级: 低级别尿路上皮癌 68 例,

高级别尿路上皮癌 38 例。本研究获得本院伦理委员会审核批准通过 (2022-F09014)。

1.2 仪器与试剂 两步法免疫组织化学染色试剂盒 (北京中杉金桥公司, 货号 PV9000); OTUD5 单克隆抗体 (Abcam 公司, 货号 ab254742); RNF186 单克隆抗体 (武汉艾美捷科技公司, 货号 HPA034547); DAB 显色后脱水封片镜检, 显微镜观察染色情况 (日本 OLYMBUS 公司, BX53)。

1.3 方法

1.3.1 检测方法: 取术中获取的 NMIBC 癌组织和癌旁组织, 10g/dl 固定液固定 12h, 常规包埋切片。烤片 2h 后按照常规免疫组织化学染色进行 OTUD5, RNF186 染色。采用半定量染色强度 (0 分: 未见染色; 1 分: 浅黄色或深黄色染色; 2 分: 棕褐色染色) 和半定量染色面积 (0 分: 阳性染色面积 ≤ 25%; 1 分: 阳性染色面积介于 25% ~ 50% 之间; 2 分: 阳性染色面积 ≥ 50%) 评分的乘积为评分标准, 评分 < 2 分判断为阴性, ≥ 2 分判断为阳性。

1.3.2 随访方法: 患者出院后接受定期门诊和电话随访, 每三个月随访 1 次。随访项目包括膀胱镜检、尿常规、尿脱落细胞及盆腔 CT 等。随访内容为肿瘤复发及进展情况评估。随访终点为 2023 年 2 月 1 日。肿瘤进展定义为随访中出现肿瘤局部复发, 盆腔或远处转移或出现肿瘤相关死亡。

1.4 统计学分析 用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以构成比 (%) 表述, 组间采用卡方检验比较。采用 Spearman 秩相关分析 NMIBC 组织中 OTUD5 与 RNF186 表达的相关性。绘制不同 OTUD5, RNF186 表达的 Kaplan-Meier 曲线, Log-rank 检验比较曲线之间无进展生存的差异。单因素和多因素 COX 回归分析影响 NMIBC 患者无进展生存预后的因素。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NMIBC 中 OTUD5, RNF186 表达 NMIBC 癌组织 OTUD5, RNF186 阳性染色位于细胞膜和细胞浆, 见图 1。癌组织中 OTUD5, RNF186 的阳性率为 62.26% (66/106), 66.04% (70/106), 分别高于癌旁组织的 11.32% (12/106), 8.49% (9/106),

差异具有统计学意义 ($\chi^2=59.146, 75.079$, 均 $P=0.001$)。

2.2 NMIBC 癌组织 OTUD5 和 RNF186 表达相关

性 NMIBC 癌组织中 OTUD5 与 RNF186 表达呈显著正相关 ($r=0.659, P=0.001$)。

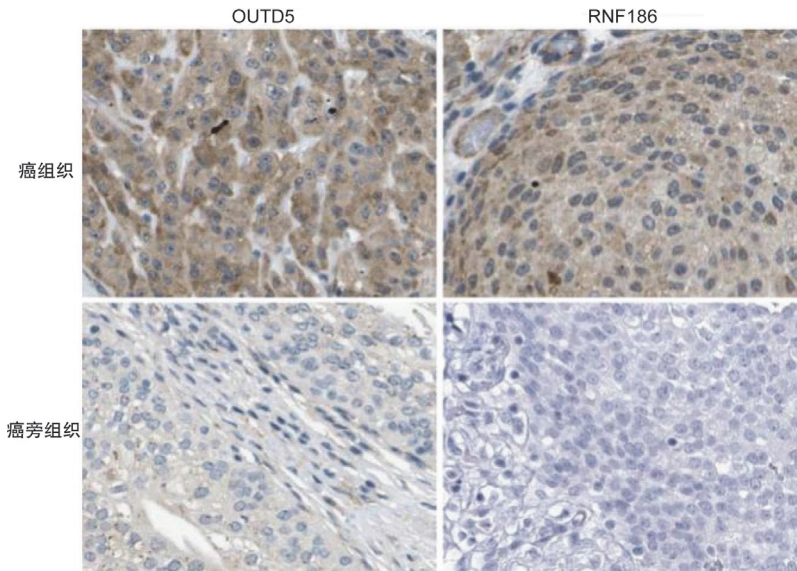


图1 NMIBC 癌组织和癌旁组织中 OTUD5, RNF186 表达 (免疫组化, 200 ×)

2.3 NMIBC 癌组织 OTUD5, RNF186 表达与临床病理特征的关系 见表1。T1 期、高级别尿路上皮癌 NMIBC 癌组织中 OTUD5, RNF186 阳性率高于

Ta/Tis 期、低级别尿路上皮癌, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表1		NMIBC 癌组织 OTUD5, RNF186 表达与临床病理特征的关系 [n(%)]						
类别		n	OTUD5 阳性率	χ^2	P	RNF186 阳性率	χ^2	P
年龄 (岁)	<60	50	30 (60.00)	0.206	0.650	32 (64.00)	0.175	0.676
	≥ 60	56	36 (64.29)			38 (67.86)		
性别	男性	65	42 (64.62)	0.395	0.529	44 (67.69)	0.205	0.651
	女性	41	24 (58.54)			26 (63.41)		
吸烟史	是	40	27 (67.50)	0.750	0.387	30 (75.00)	2.301	0.129
	否	66	39 (59.09)			40 (60.61)		
肿瘤最大径 (cm)	≥ 2	33	21 (63.64)	0.038	0.845	22 (66.67)	0.008	0.927
	< 2	73	45 (61.64)			48 (65.75)		
肿瘤病灶数目	单发病灶	68	41 (60.29)	0.313	0.576	43 (63.24)	0.664	0.415
	多发病灶	38	25 (65.79)			27 (71.05)		
肿瘤分期	Ta/Tis 期	32	12 (37.50)	11.964	0.001	13 (40.63)	13.199	0.001
	T1 期	74	54 (72.97)			57 (77.03)		
病理分级	低级别尿路上皮癌	68	34 (50.00)	12.143	0.001	37 (54.41)	11.431	0.001
	高级别尿路上皮癌	38	32 (84.21)			33 (86.84)		

2.4 NMIBC 癌组织 OTUD5, RNF186 对 NMIBC 患者无进展生存的影响 见图2。本研究中, 43 例患者发生肿瘤进展, 失访2例, 三年总无进展生存率为 59.43% (63/106)。OTUD5 阳性组和阴性组 NMIBC 患者的三年无进展生存率为 40.91% (27/66), 90.00% (36/40)。RNF186 阳性组和阴性组患者三年无进展生存率为 45.71% (32/70),

86.11% (31/36)。OTUD5 阳性组、RNF186 阳性组三年累积无进展生存率分别低于 OTUD5 阴性组、RNF186 阴性组患者 (Log-Rank test $\chi^2=24.710, 14.586$, 均 $P=0.001$)。

2.5 影响 NMIBC 患者无进展生存预后的因素 见表2, 3。以随访中是否发生肿瘤进展为因变量 (1=是, 0=否, t =时间), 以表2中差异具有统计学

意义 ($P < 0.001$) 指标为自变量进行多因素 COX 回归分析, 结果显示, 肿瘤 TNM 分期 T1 期、病

理分级高级别、OTUD5 阳性、RNF186 阳性是影响 NMIBC 患者无进展生存预后的独立危险因素。

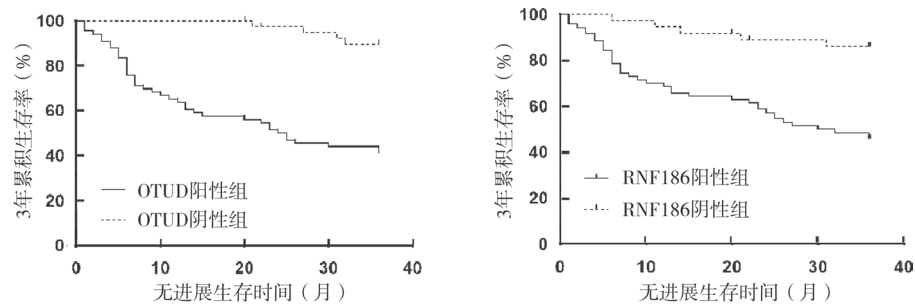


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 OTUD5, RNF186 对 NMIBC 患者无进展生存的影响

表 2 单因素 COX 回归分析							
因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	≥ 60 岁 vs < 60 岁	0.145	0.113	1.647	0.342	1.156	0.926 ~ 1.443
性别	男 vs 女	0.188	0.176	1.141	0.538	1.207	0.855 ~ 1.704
吸烟史	有 vs 无	0.269	0.180	2.233	0.291	1.309	0.920 ~ 1.862
肿瘤最大径	≥ 2 cm vs < 2 cm	0.246	0.208	1.399	0.348	1.279	0.851 ~ 1.923
肿瘤病灶数目	多发 vs 单发	0.378	0.251	2.268	0.261	1.461	0.892 ~ 2.387
病理分级	高级别 vs 低级别	0.471	0.161	8.595	0.001	1.603	1.169 ~ 2.198
肿瘤 TNM 分期	T1 vs Ta/Tis	0.569	0.186	9.358	0.001	1.766	1.227 ~ 2.543
OTUD5	阳性 vs 阴性	0.425	0.156	7.422	0.001	1.530	1.127 ~ 2.077
RNF186	阳性 vs 阴性	0.374	0.128	8.537	0.001	1.454	1.131 ~ 1.868

表 3 多因素 COX 回归分析						
因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病理分级	0.451	0.142	10.087	0.001	1.570	1.188 ~ 2.074
肿瘤 TNM 分期	0.459	0.133	11.910	0.001	1.582	1.219 ~ 2.054
OTUD5	0.369	0.146	6.388	0.001	1.446	1.086 ~ 1.925
RNF186	0.457	0.170	7.227	0.001	1.579	1.132 ~ 2.204

3 讨论

NMIBC 是膀胱癌细胞未侵犯肌层, 具有较高的肿瘤异质性, 不同患者经尿道肿瘤电切术后肿瘤复发进展风险差异较大。NMIBC 的随访主要以膀胱镜检为主, 但是一种有创性检查, 患者痛苦大, 有出血和感染的风险^[8]。目前临床上主要根据肿瘤 T 分期、病理分级等临床病理特征对 NMIBC 术后复发风险进行分层, 但低危患者仍可发生肿瘤复发转移, 不能满足临床工作对 NMIBC 患者预后预测的需要^[9]。深入研究 NMIBC 肿瘤机制, 寻找能够预测患者术后进展的肿瘤标志物, 对于改善 NMIBC 的临床诊治意义重大。

OTUD5 也称为去泛素化酶 A, 其作为一种去泛素化酶, 维持正常细胞内泛素化和去泛素化的动态平衡, 参与免疫信号和 DNA 损伤反应等生物学过程^[3,10]。研究表明, OTUD5 的表达失调会导致肿瘤抑制蛋白 P53 的降解, 促进肝细胞癌、非小细胞肺癌等恶性肿瘤的发生^[11]。本研究中, NMIBC

中 OTUD5 表达上调, 提示 OTUD5 参与 NMIBC 的发生。BAI 等^[5]研究发现, miRNA-137 能结合 OTUD5 mRNA 的非编码区, 降低其稳定性, 抑制 OTUD5 的表达, 而已有研究证实微小 RNA-137 在尿路上皮癌中表达下调^[12], 进而导致 OTUD5 mRNA 稳定性增加, 导致 OTUD5 的蛋白表达升高, 进而促进肿瘤增殖, 抑制肿瘤凋亡。本研究表明, NMIBC 中 OTUD5 的表达与不良临床病理特征有关, 提示 OTUD5 促进 NMIBC 的肿瘤进展。有学者证实, 膀胱癌中 OTUD5 的表达升高能够促进应激诱导蛋白的降解, 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路, 促进肿瘤细胞过度增殖及转移, 导致膀胱癌肿瘤进展^[13]。此外, OTUD5 的过表达增加抑癌基因 PTEN 的泛素化水平, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移, 而过表达微小 RNA-652-3p 靶向抑制 OTUD5 的表达后, 显著抑制了肿瘤的增殖和转移^[4]。本研究中, OTUD5 阳性 NMIBC 患者预后较差, 提示 OTUD5 是新的评估 NMIBC 患者预后

的标志物。笔者分析, OTUD5 阳性表达的 NMIBC 患者肿瘤恶性程度高, 经尿道电切术中可能残留肉眼难以分辨的微小转移灶, 造成术中肿瘤细胞局部种植转移, 增加术后肿瘤复发风险。此外, 乳腺癌中 OTUD5 的表达上调能够促进 Yes 相关蛋白的去泛素化, 增加 Yes 相关蛋白稳定性, 诱导巨噬细胞极化为 M2 样表型, 促进乳腺癌细胞的免疫逃逸, 导致肿瘤复发和转移的发生^[14]。另外, 在非小细胞肺癌中发现, OTUD5 还能抑制程序性细胞死亡因子 5 的表达, 增加肿瘤细胞对顺铂及多西他赛等化疗治疗的耐药性^[11], 降低辅助化疗治疗的有效性, 导致患者不良预后。因此, OTUD5 可能是新的评估 NMIBC 患者无进展生存预后的肿瘤标志物。

RNF186 属于 RING 结构域 E3 泛素连接酶家族成员, 表达于肠道、肾脏等组织中, 具有泛素连接酶的活性, 能够调节肠道上皮细胞内质网应激, 维持肠道内环境的稳定^[15-16]。近年来发现, RNF186 基因突变能够激活 Wnt 通路及核因子 κ B 信号通路, 促进结直肠癌等恶性肿瘤的发生发展^[17]。本研究中, NMIBC 中 RNF186 表达升高, 表明 RNF186 参与 NMIBC 肿瘤的发生过程。NMIBC 中 RNF186 的表达升高与其蛋白稳定性增加有关。研究表明, 膀胱癌中 OTUD5 的表达上调能够去泛素化 RNF186, 抑制 RNF186 蛋白的泛素蛋白酶体途径降解, 激活下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, 上调血管内皮生长因子及葡萄糖转运蛋白 1 等的表达, 促进肿瘤细胞恶性增殖^[13]。本研究中, RNF186 的表达与 TNM 分期及病理分级有关, 表明 RNF186 促进 NMIBC 的肿瘤进展。有研究发现, RNF186 能够促进受体酪氨酸激酶 EPH 受体 B2 泛素化, 进而磷酸化激活核因子 κ B 通路, 上调转化生长因子 β 活化激酶 1, 促进肿瘤细胞侵袭和转移^[18]。此外, 体外细胞实验中, 结直肠癌中 RNF186 的过表达通过能够促进核因子 κ B 的磷酸化, 诱导核因子 κ B 的过度激活, 且与野生型小鼠相比, RNF186 基因敲除小鼠的肿瘤负荷显著增加^[17]。本研究中, RNF186 阳性是影响 NMIBC 患者的预后因素。笔者分析, RNF186 的表达能够在内质网中与 Bcl-2 家族蛋白腺病毒 E1B 相互作用蛋白共定位并结合, 促进其泛素化降解, 抑制内质网应激诱导的细胞凋亡, 从而降低 NMIBC 术后膀胱灌注化疗治疗的敏感度, 导致肿瘤术后复发和转移^[19-20]。因此, 泌尿外科医师可根据 NMIBC 患者癌组织中 RNF186 表达, 对 NMIBC 术后复发及转移风险进行评估, 对于高危进展的 NMIBC 患者予以积极随访及治疗, 例如采取经尿道膀胱肿瘤电切术后短期内二次电切治疗、密切随诊复查等措施, 预防并及时发现 NMIBC 肿

瘤进展, 改善患者的预后。

本研究中, 肿瘤 TNM 分期 T1 期、病理分级高级别也是影响 NMIBC 患者无进展生存预后的独立危险因素。T 分期反映肿瘤浸润膀胱壁的深度, 浸润深度越深, 肿瘤组织切除不完全而残留肿瘤组织的纪律越大, 导致 NMIBC 发生肿瘤进展的概率升高。病理分级反映 NMIBC 的资料分化程度, 病理分级越高, 分化程度越低, 细胞侵袭性越强, 肿瘤复发和转移的进展风险越大。本研究中, NMIBC 癌组织中 OTUD5 与 RNF186 表达呈正相关, 表明 NMIBC 中 OTUD5 与 RNF186 可能存在协同促癌的作用关系。分析其机制, 膀胱癌细胞中 OTUD5 能够去泛素化 RING 型 E3 连接酶 RNF186, 增加 RNF186 蛋白稳定性, 进一步导致人哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路的抑制剂半胱天冬氨酸 2 的降解, 激活人类哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路, 促进膀胱癌的进展^[13]。因此, 以 OTUD5, RNF186 为靶点的治疗可能在未来有助于 NMIBC 的诊断和治疗。

综上所述, NMIBC 癌组织中 OTUD5, RNF186 表达阳性率升高, 在 T1 期、高级别尿路上皮癌 NMIBC 癌组织中 OTUD5, RNF186 表达升高更为明显, 均参与 NMIBC 肿瘤的发生发展过程。癌组织中 OTUD5, RNF186 阳性是影响 NMIBC 患者预后的独立因素, 泌尿外科医生可根据两者表达情况, 同时结合传统 TNM 分期、病理分级, 更为准确评估 NMIBC 患者预后, 指导临床诊治。但本研究也存在不足, 样本量较少, 未对 NMIBC 不同亚型进行分层分析, 有待今后扩大样本量深入研究。

参考文献:

- [1] LOBO N, AFFERI L, MOSCHINI M, et al. Epidemiology, screening, and prevention of bladder cancer[J]. European Urology Oncology, 2022, 5(6): 628-639.
- [2] 邢俊杰, 盛永亮, 张浩然, 等. 非肌层浸润性膀胱癌 TURBT 治疗患者血清 UBC1 和 DJ-1 表达水平及其对预后预测价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(3): 29-34.
XING Junjie, SHENG Yongliang, ZHANG Haoran, et al. Study on serum UBC1, DJ-1 expression levels and their prognostic value in patients with non muscular invasive bladder cancer treated with TURBT[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(3): 29-34.
- [3] CHO J H, KIM K, KIM S A, et al. Deubiquitinase OTUD5 is a positive regulator of mTORC1 and mTORC2 signaling pathways[J]. Cell Death and Differentiation, 2021, 28(3): 900-914.
- [4] LI Xuebing, LU Baohua, ZHANG Lina, et al. Mechanism of OTUD5 in non-small cell lung cancer cell proliferation, invasion, and migration[J]. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2022, 22(6): 901-911.

(下转第 101 页)

- cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2019, 26(3): 216-232.
- [13] GONZALEZ F-FERRERO T, BERGONTI M, LÓPEZ-CANO A J N, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with arrhythmia-induced cardiomyopathy: a prospective multicentre study[J]. *ESC Heart Failure*, 2023, 10(5): 3055-3066.
- [14] WANG Chaoping, HSU C C, HUNG W C, et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) level is associated with abnormal QTc interval in patients with stable angina and chronic kidney disease[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2019, 19(1): 153.
- [15] 胡雯勤, 潘琼妮, 李雪萍, 等. FGF19 亚家族在糖尿病及其微血管并发症发生发展中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(34): 91-94.
- HU Wenqin, PAN Qiongni, LI Xueping, et al. Research progress on the role of FGF19 subfamily in the occurrence and development of diabetes and its microvascular complications[J]. *Shandong Medical Journal*, 2021, 61(34): 91-94.
- [16] WANG Longjiao, ZHAO Guoping, WANG Xifan, et al. Glycochenodeoxycholate affects iron homeostasis via Up-regulating hepcidin expression[J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3176.
- [17] ZHOU Jiyu, CUI Shuang, HE Qingxian, et al. SUMOylation inhibitors synergize with FXR agonists in combating liver fibrosis[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 240.
- [18] WU Qing, SUN Lulu, HU Xiaomin, et al. Suppressing the intestinal farnesoid X receptor/sphingomyelin phosphodiesterase 3 axis decreases atherosclerosis[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(9): 142865.
- [19] BYUN S, KIM D H, RYERSON D, et al. Postprandial FGF19-induced phosphorylation by Src is critical for FXR function in bile acid homeostasis[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2590.
- 收稿日期: 2023-11-11
修回日期: 2024-03-26

(上接第79页)

- [5] BAI Mixue, CHE Yingying, LU Kun, et al. Analysis of deubiquitinase OTUD5 as a biomarker and therapeutic target for cervical cancer by bioinformatic analysis[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e9146.
- [6] ZHANG Huazhi, CUI Zhihui, CHENG Du, et al. RNF186 regulates EFNBI(efrin B1)-EPHB2-induced autophagy in the colonic epithelial cells for the maintenance of intestinal homeostasis[J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 3030-3047.
- [7] OKAMOTO T, IMAIZUMI K, KANEKO M. The role of Tissue-Specific ubiquitin ligases, RNF183, RNF186, RNF182 and RNF152, in disease and biological function[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(11): 3921.
- [8] ÁLVAREZ-MAESTRO M, GUERRERO-RAMOS F, RODRÍGUEZ-FABA O, et al. Current treatments for BCG failure in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)[J]. *Actas Urologicas Espanolas*, 2021, 45(2): 93-102.
- [9] SOUKUP V, ČAPOUN O, COHEN D, et al. Risk stratification tools and prognostic models in non-muscle-invasive bladder cancer: a critical assessment from the European association of urology non-muscle-invasive bladder cancer guidelines panel[J]. *European Urology Focus*, 2020, 6(3): 479-489.
- [10] CRUZ WALMA D A, CHEN Zhuoyao, BULLOCK A N, et al. Ubiquitin ligases: guardians of mammalian development[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022, 23(5): 350-367.
- [11] KANG Xiaoyun, ZHANG Jing, TANG Ling, et al. OTU deubiquitinase 5 inhibits the progression of non-small cell lung cancer via regulating p53 and PDCD5[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2020, 96(2): 790-800.
- [12] GUO Xirui, HUANG Haishan, JIN Honglei, et al. ISO, via upregulating miR-137 transcription, inhibits GSK3 β -HSP70-MMP-2 axis, resulting in attenuating urothelial cancer invasion[J]. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 2018, 12: 337-349.
- [13] HOU Tao, DAN Weichao, LIU Tianjie, et al. Deubiquitinase OTUD5 modulates mTORC1 signaling to promote bladder cancer progression[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(9): 778.
- [14] ZHANG Yujiao, FAN Yizeng, JING Xin, et al. OTUD5-mediated deubiquitination of YAP in macrophage promotes M2 phenotype polarization and favors triple-negative breast cancer progression[J]. *Cancer Letters*, 2021, 504: 104-115.
- [15] RANJAN K, HEDL M, SINHA S, et al. Ubiquitination of ATF6 by disease-associated RNF186 promotes the innate receptor-induced unfolded protein response[J]. *Journal of Clinical investigation*, 2021, 131(17): e145472.
- [16] HU Xiuqi, ZHANG Qifan, GUO Manyu, et al. Deletion of RNF186 expression suppresses diet-induced hepatic steatosis by regulating insulin activity[J]. *iScience*, 2022, 25(2): 103859.
- [17] JI Yizhong, TU Xucan, HU Xiuqi, et al. The role and mechanism of action of RNF186 in colorectal cancer through negative regulation of NF- κ B[J]. *Cellular Signalling*, 2020, 75: 109764.
- [18] ZHANG Huazhi, CUI Zhihui, PAN Ting, et al. RNF186/EPHB2 axis is essential in regulating TNF signaling for colorectal tumorigenesis in colorectal epithelial cells[J]. *Journal of Immunology*, 2022, 209(9): 1796-1805.
- [19] CHAN Junwei, NEO C W Y, GHOSH S, et al. HNF1A binds and regulates the expression of SLC51B to facilitate the uptake of estrone sulfate in human renal proximal tubule epithelial cells[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(5): 302.
- [20] WANG Xueyao, HU Rui, SONG Zhenwei, et al. Sorafenib combined with STAT3 knockdown triggers ER stress-induced HCC apoptosis and cGAS-STING-mediated anti-tumor immunity[J]. *Cancer Letters*, 2022, 547: 215880.
- 收稿日期: 2023-11-05
修回日期: 2024-03-05