

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.21.007
文章编号: 1005-8982 (2018) 21-0036-06

临床研究 · 论著

膀胱癌组织黑色素瘤抗原 -A3 的表达及其对核因子 Kappa B 信号通路的影响*

周高峰¹, 黄智红², 吕磊¹, 向威¹, 孙莹¹, 朱金燕¹, 袁敬东¹, 章传华¹, 吴维¹
(湖北省武汉市第一医院 1. 泌尿外科, 2. 血液内科, 湖北 武汉 430022)

摘要: **目的** 探讨膀胱癌组织中黑色素瘤抗原 -A3 (MAGE-A3) 的表达变化及其对核因子 Kappa B (NF- κ B) 信号通路相关炎症因子表达的影响。**方法** 依照纳入与排除标准, 收集该院膀胱癌患者 120 例。实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 和 Western blot 检测膀胱癌组织中 MAGE-A3 mRNA 和蛋白的表达变化; ELISA 检测膀胱癌组织中 NF- κ B 信号通路相关炎症因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白介素 1 β (IL-1 β) 的表达变化; 分析 MAGE-A3 阳性率和炎症因子含量与年龄、性别、肿瘤组织类型及肿瘤分期等的关系; 培养膀胱癌细胞系 T24, 采用小干扰 RNA (siRNA) 敲减 MAGE-A3 的表达后, 检测 NF- κ B p65 磷酸化水平变化及 TNF- α 和 IL-1 β 的表达变化。**结果** 膀胱癌组织中 MAGE-A3 mRNA、蛋白及炎症因子的表达水平高于正常膀胱组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); MAGE-A3 阳性率及患者肿瘤组织中炎症因子含量与一般临床资料无相关, 而与膀胱癌分期呈正相关; siRNA 敲减 MAGE-A3 的表达后, NF- κ B p65 磷酸化水平及 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平均降低, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。**结论** MAGE-A3 可能通过 NF- κ B 信号通路调控膀胱癌细胞炎症状态, 促进膀胱癌的发生发展。

关键词: 膀胱癌; MAGE-A3; NF- κ B 信号通路; p65 磷酸化; 炎症因子

中图分类号: R737.14

文献标识码: A

Expression of MAGE-A3 in bladder carcinoma and regulatory role in NF- κ B Signaling pathway-related inflammatory factors*

Gao-feng Zhou¹, Zhi-hong Huang², lei Lu¹, Wei Xiang¹, Ying Sui¹,
Jin-yan Zhu¹, Jing-dong Yuan¹, Chuan-hua Zhang¹, Wei Wu¹

(1. Department of Urology; 2. Department of Hematology, the First Hospital of Wuhan City,
Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of melanoma-associated antigen-A3 (MAGE-A3) in bladder carcinoma and its regulatory effect on the expression of Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway related inflammatory factors. **Methods** Totally 120 cases of bladder cancer were involved in this study based on inclusion and exclusion criteria. RT-qPCR and Western blot were used to detect the expression of MAGE-A3 in bladder cancer tissues. ELISA assay was performed to detect the expression of NF- κ B signaling related factors such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 1 β (IL-1 β). Association between MAGE-A3 positive rate or inflammatory factor content and age, sex, tumor type and tumor staging were determined. MAGE-A3 was knocked down by small interfering RNA (siRNA) in bladder cancer cell line T24. **Results** Expression of MAGE-A3 and

收稿日期: 2017-10-21

* 基金项目: 湖北省武汉市卫生和计划生育委员会科研项目 (No: WX16B04)

[通信作者] 吴维, E-mail: wuwei2000@foxmail.com; Tel: 15807190733

inflammatory factor in bladder cancer tissues was significantly higher than that in normal bladder tissues ($P < 0.01$). The positive rate of MAGE-A3 and the content of inflammatory factors in tumor tissue were not correlated with general clinical data while positively associated with the stage of bladder cancer. SiRNA knockdown of MAGE-A3 induced significant reduction of NF- κ B p65 phosphorylation levels and TNF- α and IL-1 β expression levels ($P < 0.01$).

Conclusion MAGE-A3 regulates the inflammatory response and promote the development of bladder cancer through NF- κ B signaling pathway.

Keywords: bladder cancer; MAGE-A3; NF- κ B signaling pathway; p65 phosphorylation; inflammatory factor

膀胱癌是临床最常见的恶性肿瘤之一, 其恶性程度居泌尿系统第 2 位^[1]。研究表明^[2-3], 泌尿道持续感染症状与膀胱癌的发生发展密切相关, 炎症细胞及其分泌的炎症因子可使肿瘤微环境发生变化, 调节肿瘤细胞的生长、移行和分化等生物学行为。黑色素瘤抗原 A3 (melanoma-associated antigen-A3, MAGE-A3) 是一种具有显著组织表达限制性的肿瘤抗原, 文献报道 MAGE-A3 与多种肿瘤的大小、临床分期及复发转移等正相关, 提示 MAGE-A3 通过某种方式参与了肿瘤的发生发展^[4]。核因子 kappa B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 是介导炎症及免疫反应的中心物质。本研究以膀胱癌患者为研究对象, 探讨 MAGE-A3 是否通过 NF- κ B 信号通路调节肿瘤细胞的炎症微环境, 进而参与膀胱癌的发生、发展, 为膀胱癌的靶向治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 6 月 1 日-2016 年 5 月 31 日在武汉市第一医院泌尿外科初次诊断或初次接受治疗的膀胱癌患者 120 例。取术中切取的膀胱癌组织 (膀胱癌组) 和正常膀胱组织 (远离肿瘤边缘 >3 cm 的正常膀胱组织作为对照组)。本研究经医院伦理委员会审查批准, 所有患者知情同意并签署知情同意书。手术切除的组织立即置于液氮中, 并置入 -80℃ 冰箱冷冻保存。

纳入标准: ①既往无其他恶性肿瘤病史; ②术前未经放化疗或其他方式治疗; ③冷冻切片和病理检查确诊为膀胱癌; ④临床资料和随访资料完整。排除标准: ①合并严重的心肺功能障碍不宜手术者; ②合并一种或几种自身免疫性疾病; ③严重肝肾功能障碍或不能控制的高血压、高血糖; ④妊娠。

1.2 主要仪器和试剂

实时荧光定量 PCR (real-time fluorescence quantitative PCR, qRT-PCR) 仪 (美国 Thermo Fisher 公司), 电泳仪 (美国 Bio-Rad 公司), 电转仪 (美国 Bio-

Rad 公司), 凝胶成像仪 (美国 Bio-Rad 公司), 普通 PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司), 水平摇床 (海门市其林贝尔仪器制造有限公司), 高速离心机 (德国 Eppendorf 公司), 酶标仪 (美国 BioTek 公司), RPMI 1640 培养基 (美国 Gibco 公司), 胎牛血清 (以色列 Biological Industries 公司), Trizol (美国 Invitrogen 公司), 逆转录试剂盒 (美国 Thermo Fisher 公司), 荧光定量试剂盒 (德国 QIAGEN 公司), 全蛋白提取试剂盒 (南京凯基生物科技发展有限公司), anti-MAGE-A3、anti-p65 及 anti-p-p65 (美国 Abcam 公司), HRP 标记二抗 (北京中杉金桥生物技术有限公司), 电化学发光 (Electrochemiluminescence, ECL) 液 (美国 Thermo Fisher 公司), 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 和白介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β) ELISA 试剂盒 (美国 Abcam 公司), 所有引物 (北京六合华大基因科技股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 qRT-PCR 检测 MAGE-A3 mRNA 的表达水平 在 Ensemble 网站查询人 MAGE-A3 和管家基因 GAPDH 的编码序列, 采用 Primer Premier 5.0 软件设计引物, 序列如下, MAGE-A3 引物: 正向 5'-GTCGTCGGAAATTGGCAGTAT-3', 反向 5'-TGGGGTCCACTTCCATCAG-3'; GAPDH 引物: 正向 5'-GGAGCCGAGATCCCTCCAAAAT-3', 反向 5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATG G-3'。Trizol 法提取膀胱癌组织和正常组织的总 RNA, 采用 DNA 酶 (DNase) 处理去除 DNA 后, 按逆转录试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA。以 cDNA 为模板, MAGE-A3 和 GAPDH 特异性引物进行 qRT-PCR。反应体系如下: ddH₂O 8.9 μ l, 正反向引物各 0.8 μ l, SYBR Green 12.5 μ l, cDNA 2 μ l, 共 25 μ l。采用两步法进行扩增反应。反应条件如下: 95℃ 预变性 10 min, 95℃ 变性 15 s, 57℃ 退火 30 s, 共 40 个循环。以 GAPDH 管家基因为内参, 根据目的基因的相对表达量 = $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算结果。

1.3.2 Western blot 检测 MAGE-A3 蛋白的表达水平

及 p65 磷酸化水平 称取约 50 mg 组织并加入预冷的磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS), 使用匀浆器将组织样品匀浆并加入适量 RIPA buffer 裂解组织, 4℃, 12 000 r/min 离心取上清即得总蛋白。按体积比总蛋白: 5 × 十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS) loading buffer=4 : 1 混匀后 99℃ 持续加热 5 min, 置于冰上待样品冷却后即可进行上样电泳。电泳结束后切胶并制备转移“三明治”结构, 恒压 30 V 湿转过夜。5% BSA 室温封闭 1 h, 一抗室温孵育 1 h, 磷酸盐缓冲液-吐温 (phosphate buffered saline-tween, PBST) 漂洗 3 次, 每次 5 min, 二抗室温孵育 30 min, PBST 漂洗 3 次, 每次 5 min。ECL 发光液进行化学发光采集图像并进行数据分析。

1.3.3 ELISA 检测膀胱癌组织和正常膀胱组织中 TNF- α 和 IL-1 β 的含量 取适量膀胱癌组织和正常膀胱组织, 加入预冷的 PBS 匀浆, 4℃, 5 000 r/min 离心去除上清。加入适量 PBS 重悬沉淀, 冰上超声裂解细胞, 再次离心后取上清置于冰上备用。按照 ELISA 试剂盒说明书的操作步骤进行操作: ①标准品的稀释; ②加样: 分别设置空白孔 (空白孔不加任何样品及酶标试剂, 其余各步骤操作与待测样品孔相同) 和待测样品孔; ③加酶标抗体, 37℃ 温箱孵育 30 min; ④配洗涤液, 洗涤各反应孔 5 次, 每次 1 min; ⑤加底物, 37℃ 温箱孵育 30 min; ⑥洗涤各反应孔 5 次, 每次 1 min; ⑦加试剂显色; ⑧加终止液终止反应; ⑨测定: 以空白孔调零, 用酶标仪在相应波长下测定吸光度 (OD 值), 通过绘制标准曲线计算样品中 TNF- α 和 IL-1 β 的含量。

1.3.4 细胞培养 膀胱癌细胞系 T24 来源于美国模式培养物保藏所 (American type culture collection, ATCC) 细胞库, 以含 10% 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 和 1% 青-链霉素的 RPMI 1640 培养基, 置于 37℃, 5% 二氧化碳 CO₂ 和饱和湿度的培养箱中静置培养。

1.3.5 小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 敲减 MAGE-A3 的表达水平 购买 MAGE-A3 siRNA, 采用脂质体 (Lipofectamine™ 2000) (以下简称 Lipo™ 2000) 转染试剂进行转染。转染前 1 天, 将 T24 细胞接种于 6 孔板中, 约 1 × 10⁶ 个/孔, 融合度约 80%。实验前温育适量不含血清的优化培养基 (以下简称 Opti-MEM)。具体转染步骤如下: ①稀释转染试剂 Lipo™ 2000: 取适量 Lipo™ 2000 和 250 μ l Opti-MEM 混匀, 室温孵育 5 min; ②稀释 siRNA: 取

250 μ l Opti-MEM 和 siRNA, 混匀; ③稀释后的 Lipo™ 2000 与稀释后的 siRNA 混合, 即①和②混合并混匀, 室温孵育 10 min 以形成 siRNA-Lipo™ 2000 复合物; ④将 siRNA-Lipo™ 2000 混合液逐滴滴入培养液中, 轻轻摇晃, 使之混匀; ⑤ 37℃ 培养 4 ~ 6 h 后, 除去旧培养基, 更换新鲜的生长培养基并继续培养 48 h。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 膀胱癌组织中总体 MAGE-A3 mRNA 和蛋白及炎症因子的表达变化

膀胱癌组织与正常膀胱组织中 MAGE-A3 mRNA、蛋白及炎症因子的表达水平比较, 差异有统计学意义 (MAGE-A3 mRNA: $t = 6.664$, $P = 0.000$; MAGE-A3 蛋白: $t = 5.877$, $P = 0.000$; TNF- α : $t = 27.09$, $P = 0.000$; IL-1 β : $t = 37.45$, $P = 0.000$), 膀胱癌组织中 MAGE-A3 mRNA、蛋白和炎症因子含量高于正常膀胱组织, 见表 1 和图 1。

2.2 MAGE-A3 阳性患者炎症因子与膀胱癌分期的关系

120 例患者中 MAGE 阳性 56 例, 阳性率为 46.7%。相关性分析结果显示, MAGE-A3 阳性率和患者膀胱癌组织中炎症因子的含量与一般临床资料无相关, 而与膀胱癌分期正相关。见表 2、3。

2.3 敲减 MAGE-A3 对 NF- κ B P65 磷酸化及炎症因子表达的影响

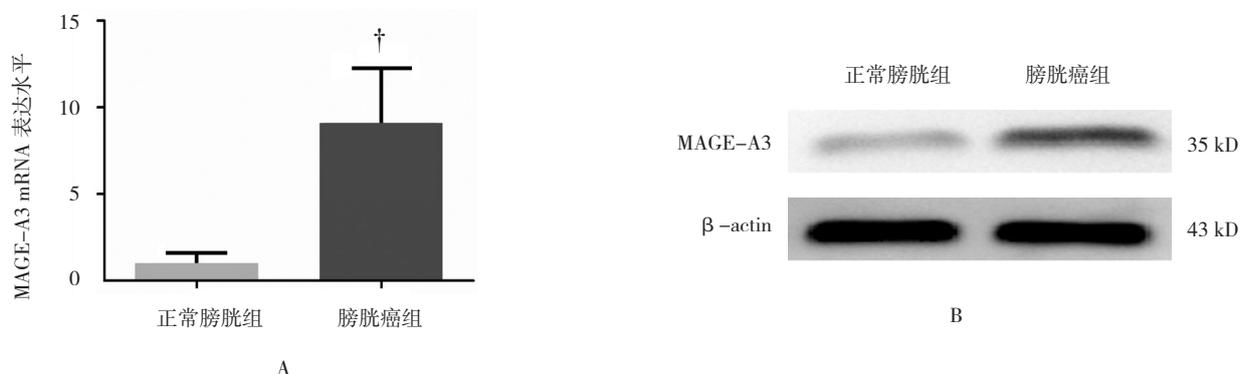
siRNA 敲减 MAGE-A3 的表达并验证 (见图 2A), siMAGE-A3 组与 siCtrl 组比较, 差异有统计学意义 (siMAGE-A3 mRNA: $t = 14.270$, $P = 0.000$; p-p65:

表 1 膀胱癌组织和正常膀胱组织中炎症因子的表达变化 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α	IL-1 β
正常膀胱组	89.1 \pm 12.6	84.2 \pm 15.8
膀胱癌组	552.4 \pm 186.9	699.5 \pm 179.3
<i>t</i> 值	27.090	37.450
<i>P</i> 值	0.000	0.000

$t=5.817, P=0.000$; $TNF-\alpha: t=3.252, P=0.017$; $IL-1\beta: t=3.026, P=0.029$) siMAGE-A3 组 NF- κ B P65

磷酸化水平及 $TNF-\alpha$ 和 $IL-1\beta$ 的表达水平均降低, 见图 2B、C、D、E。



A: 两组 MAGE-A3 mRNA 的表达水平比较; B: 蛋白免疫电泳图。† 与正常膀胱组比较, $P < 0.01$

图 1 两组 MAGE-A3 mRNA 和蛋白表达比较

表 2 膀胱癌患者不同影响因素的 MAGE-A3 阳性率的比较

因素	例数	阳性例 (%)	χ^2 值	P 值	因素	例数	阳性例 (%)	χ^2 值	P 值
年龄					T 分期				
≥ 50 岁	90	43 (47.8)	0.179	0.673	T_1	45	10 (22.2)	17.286	0.000
<50 岁	30	13 (43.3)			T_{2-4}	75	46 (61.3)		
性别					AJCC 临床分期				
男	92	41 (44.6)	0.700	0.430	I	51	13 (25.5)	15.350	0.000
女	28	15 (53.6)			II、IV	69	43 (62.3)		
组织类型					Fuhrman 分期				
透明细胞癌	90	44 (48.9)	0.714	0.398	I	35	10	9.434	0.009
其他类型癌	30	12 (40.0)			II	55	26		
					III、IV	30	20		

表 3 患者肿瘤组织中炎症因子与临床病理特征的关系分析 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

因素	例数	TNF- α	t 值	P 值	IL-1 β	t 值	P 值
年龄							
≥ 50 岁	90	547.9 \pm 167.1	0.492	0.624	697.3 \pm 177.6	0.228	0.820
<50 岁	30	565.9 \pm 192.6			706.1 \pm 199.5		
性别							
男	92	549.2 \pm 185.6	0.347	0.729	689.8 \pm 201.3	0.992	0.323
女	28	562.9 \pm 173.2			731.4 \pm 168.9		
组织类型							
透明细胞癌	90	540.5 \pm 197.4	1.183	0.239	686.7 \pm 211.5	1.215	0.227
其他类型癌	30	588.1 \pm 169.3			737.9 \pm 159.4		

续表 3

因素	例数	TNF- α	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	IL-1 β	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
T 分期							
T ₁	45	293.7 \pm 101.5	9.045	0.000	445.2 \pm 155.8	9.322	0.002
T ₂₋₄	75	707.6 \pm 296.3			852.1 \pm 266.5		
AJCC 临床分期							
I	51	267.5 \pm 99.2	10.21	0.000	391.8 \pm 131.7	11.72	0.000
II、IV	69	762.9 \pm 335.4			926.9 \pm 305.6		
Fuhrman 分期							
I	35	305.1 \pm 101.9	133.5	0.000	468.7 \pm 132.8	43.77	0.000
II	55	497.6 \pm 115.7			726.3 \pm 157.4		
III、IV	30	941.4 \pm 257.6			919.7 \pm 296.6		

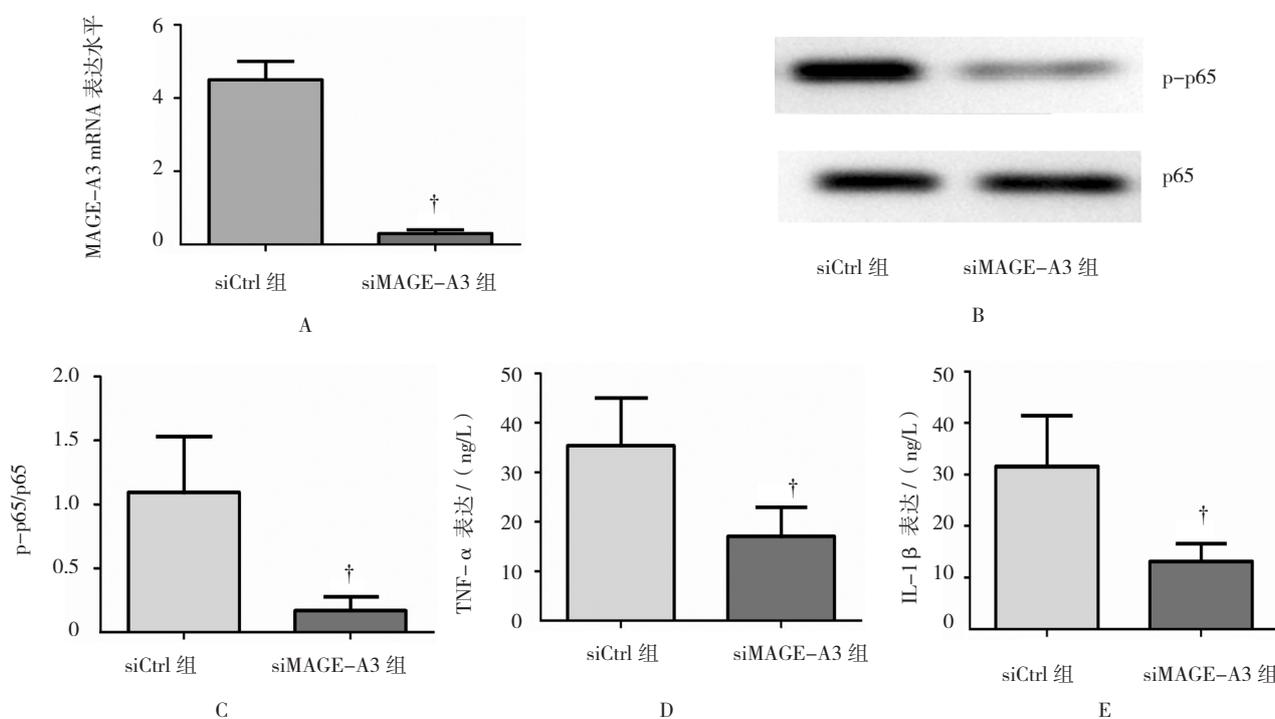


图 2 MAGE-A3 调控 NF- κ B P65 磷酸化
A: MAGE-A3 敲减效果验证; B: 敲减 MAGE-A3 p-65 磷酸化凝胶成像图; C: 敲减 MAGE-A3 后 p-65 磷酸化统计图; D: 敲减 MAGE-A3 后 TNF- α 表达变化; E: 敲减 MAGE-A3 后 IL-1 β 表达变化。† 与 siCtrl 组比较, $P < 0.01$

图 2 MAGE-A3 调控 NF- κ B P65 磷酸化

3 讨论

膀胱癌是最常见的恶性肿瘤之一^[6], 男性发病率高于女性居第 4 位, 且其世界范围内的发病率和死亡率有升高趋势。研究发现, 膀胱癌的存活率与适应性免疫反应相关基因的表达水平最相关。卡介苗灌注是目前公认的预防膀胱癌术后复发的最好策略, 其作用机制是激活膀胱黏膜的非特异性抗肿瘤细胞免疫反

应, 但严重的副反应限制卡介苗的应用。因此, 寻求一种能够有效激活机体免疫反应杀伤肿瘤细胞而无明显副作用的药物或靶点成为当前亟待解决的问题。

MAGE-A3 为 MAGE 家族成员, 除表达于大部分的黑色素瘤外, 还广泛表达于其他多种组织类型肿瘤如肺癌、胃癌、肝细胞癌和结直肠癌等, 但不表达于除睾丸和胎盘外的正常组织细胞^[7], 是肿瘤特异性的

共同抗原, 因而 MAGE-A3 被认为是肿瘤特异性免疫治疗的理想免疫原^[8]。已有临床试验证明将 MAGE 抗原肽接种至表达 MAGE-A3 和 HLA-A1 分子的黑色素瘤患者体内, 部分患者肿瘤缩小甚至消失^[9]。文献报道, 从人膀胱癌细胞系 SW780 中分离出的肿瘤干细胞样细胞 MAGE-A3 呈高表达状态^[10]; 尿道肿瘤组织中 MAGE-A3 亦呈高表达状态^[11]; 膀胱移行细胞癌中 MAGE-A3 基因有较高表达, 但癌旁组织无表达^[12]。本研究结果显示, 膀胱癌组织中 MAGE-A3 mRNA、蛋白及炎症因子的表达水平高于正常膀胱组织, 且与膀胱癌分期正相关, 与文献报道一致。

慢性炎症与癌症的发生存在密切关系, 炎症细胞对肿瘤的发生、发展有强大的影响。在肿瘤发生早期, 炎细胞是其有力的启动因子, 促进细胞基因组不稳定和血管发生, 炎症细胞及其产生的趋化因子和细胞因子可调节肿瘤细胞的生长、移行和分化^[13]。研究发现膀胱癌关联巨噬细胞产生的 MCP-1 和 VEGF 在膀胱癌的发生和发展中具有重要的促进作用^[14]。NF- κ B 信号通路激活是炎症诱导的致癌作用的典型代表, 文献报道淋巴瘤毒素 β 受体激活可促进原癌基因 *RelA* 的表达及 NF- κ B 信号通路炎症因子 TNF α 和 IL-1 β 的上调, 进而改变肿瘤的炎症微环境, 促进膀胱癌的发生、发展^[15]。由中性粒细胞与淋巴细胞的比例 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 评估的炎症水平与尿路上皮肿瘤患者的预后密切相关, 低 NLR 的患者的生存率提高 4 倍^[16]。以上文献提示, 炎症与膀胱癌的发生、发展及预后均有密切关系。本研究结果显示, 膀胱癌组织中炎症因子的表达水平高于正常膀胱组织, 膀胱癌分期呈正相关性。MAGE-A3 是否通过炎症通路参与膀胱癌的发生、发展尚不清楚。本研究结果显示, NF- κ B p65 磷酸化水平及 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平均降低, 提示 MAGE-A3 可能通过炎症通路参与膀胱癌的发生、发展。

综上所述, MAGE-A3 可能通过 NF- κ B 信号通路调控膀胱癌细胞炎症状态, 促进膀胱癌的发生、发展, 且与膀胱癌分期密切相关。

参 考 文 献:

- [1] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国膀胱癌发病现状及流行趋势分析 [J]. 癌症进展, 2013, 11(1): 89-95.
- [2] SIDDIQUI M R, SANFORD T, NAIR A, et al. Chronic colovesical fistula leading to chronic urinary tract infection resulting in end-stage renal disease in a chronic granulomatous disease patient[J]. Urol Case Rep, 2017, 11(10): 37-38.
- [3] GAKIS G. The role of inflammation in bladder cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 816(17): 183-196.
- [4] ESFANDIARY A, GHAFOURI-FARD S. MAGE-A3: an immunogenic target used in clinical practice[J]. Immunotherapy, 2015, 7(6): 683-704.
- [5] PARODI A, TRAVERSO P, KALLI F, et al. Residual tumor micro-foci and overwhelming regulatory T lymphocyte infiltration are the causes of bladder cancer recurrence[J]. Oncotarget, 2016, 7(6): 6424-6435.
- [6] 黎皓, 刘炳亚. 肿瘤相关抗原 MAGE-A3 的研究进展 [J]. 中国癌症杂志, 2006(7): 599-601.
- [7] PELED N, OTON A B, HIRSCH F R, et al. MAGE A3 antigen-specific cancer immunotherapeutic[J]. Immunotherapy, 2009, 1(1): 19-25.
- [8] 王丽. MAGE-A3、HLA-A1 及 HLA-A2 在食管鳞癌中的表达及其相关性研究 [D]. 河南: 郑州大学, 2010.
- [9] YIN B, ZENG Y, LIU G, et al. MAGE-A3 is highly expressed in a cancer stem cell-like side population of bladder cancer cells[J]. Int J ClinExp Pathol, 2014, 7(6): 2934-2941.
- [10] 殷波, 宋永胜, 宋彦, 等. MAGE-A3 基因及其产物在肾透明细胞癌组织中的表达 [J]. 现代肿瘤医学, 2008(06): 996-998.
- [11] YIN B, LIU G, WANG X S, et al. Expression profile of cancer-testis genes in transitional cell carcinoma of the bladder[J]. Urol Oncol, 2012, 30(6): 886-892.
- [12] 杨昌俊, 陈早庆, 刘文姣. 膀胱癌组织中 MCP-1、VEGF、CUGBP1 表达相关性及其与癌细胞生长的关系 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(10): 1-9.
- [13] YEH D Y, WU C C, CHIN Y P, et al. Mechanisms of human lymphotoxin beta receptor activation on upregulation of CCL5/RANTES production[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1): 220-229.
- [14] KISHIMOTO N, TAKAO T, KURIBAYASHI S, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of intravesical recurrence in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(1): 153-158.

(王荣兵 编辑)