

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.004

肿瘤防治专题

# 非肌层浸润膀胱癌组织中核糖核酸结合蛋白 15 及泛素特异性肽酶 24 表达的临床预后意义

何丹, 石艳宏, 王峥, 张晓炜, 王冠杰



基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目(2019D0104)

作者单位: 710043 西安市中心医院病理科(何丹), 肿瘤科(王峥、张晓炜、王冠杰); 712000 咸阳市中心医院病理科(石艳宏)

通信作者: 石艳宏, E-mail: shiyanhong198612@163.com

**【摘要】目的** 研究非肌层浸润膀胱癌(NMIBC)组织中核糖核酸结合蛋白 15(RBM15)、泛素特异性肽酶 24(USP24)蛋白表达及与临床预后的关系。**方法** 选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月西安市中心医院肿瘤科诊治 NMIBC 患者 90 例为研究对象。应用免疫组化法检测癌及癌旁组织中 RBM15、USP24 蛋白表达;比较不同临床病理特征 NMIBC 患者 RBM15、USP24 蛋白表达差异;Spearman 秩相关分析膀胱癌组织中 RBM15 与 USP24 蛋白表达的相关性。随访 3 年,应用 Kaplan-Meier 曲线分析(Log-Rank 检验)RBM15、USP24 蛋白表达对无进展生存预后的影响;多因素 COX 模型分析 NMIBC 患者无进展生存预后的影响因素。**结果** 膀胱癌组织中 RBM15、USP24 蛋白阳性率分别为 66.67% (60/90)、74.44% (67/90),高于癌旁组织 6.67% (6/90)、11.11% (10/90),差异有统计学意义( $\chi^2 = 69.761, 73.739, P$  均  $< 0.001$ )。NMIBC 癌组织中 RBM15 与 USP24 表达呈正相关( $r = 0.716, P < 0.001$ )。NMIBC 癌组织中 RBM15、USP24 阳性率在肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别中分别高于肿瘤分期 Ta/Tis 期、病理分级低级( $\chi^2/P = 11.903/0.001, 10.866/0.001; 17.457/ < 0.001, 11.433/0.001$ )。RBM15 阳性组和阴性组 3 年无进展生存率分别为 45.00% (27/60)和 90.00% (27/30)。USP24 阳性组和阴性组 3 年无进展生存率分别为 50.75% (34/67)和 86.96% (20/23)。RBM15 阳性组、USP24 阳性组累积无进展生存率明显低于 RBM15 阴性组、USP24 阴性组( $\chi^2/P = 8.057/0.005, 15.379/ < 0.001$ )。COX 模型分析结果表明,肿瘤分期 T1 期、病理分级高级别、RBM15 阳性、USP24 阳性是影响 NMIBC 患者无进展生存期的独立危险因素[OR(95% CI) = 1.614(1.227 ~ 2.214), 1.917(1.319 ~ 2.799), 1.839(1.228 ~ 2.753), 1.744(1.245 ~ 2.443)]。**结论** NMIBC 癌组织中 RBM15、USP24 表达均升高,两者与肿瘤分期及病理分级有关,是影响 NMIBC 患者无进展生存期的独立危险因素。

**【关键词】** 膀胱癌,非肌层浸润;核糖核酸结合蛋白 15;泛素特异性肽酶 24;无进展生存;预后**【中图分类号】** R737.14**【文献标识码】** A

**Clinical prognostic significance of expression of ribonucleic acid binding protein 15 and ubiquitin specific peptidase 24 in non muscle invasive bladder cancer** He Dan\*, Shi Yanhong, Wang Zheng, Zhang Xiaowei, Wang Guanjie. \* Department of Pathology, Xi'an Central Hospital, Shaanxi Province, Xi'an 712000, China

Corresponding author: Shi Yanhong, E-mail: shiyanhong198612@163.com

Funding program: Shaanxi Provincial Health Research Fund Project (2019D0104)

**【Abstract】 Objective** To study the expression of ribonucleic acid binding protein 15 (RBM15) and ubiquitin specific peptidase 24 (USP24) in non muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and their relationship with clinical prognosis. **Methods** Ninety patients with NMIBC diagnosed and treated in the Oncology Department of Xi'an Central Hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the research subjects. Immunohistochemical method was used to detect the expression of RBM15 and USP24 proteins in cancer and adjacent tissues. Compare the differences in protein expression of RBM15 and USP24 in NMIBC patients with different clinical and pathological characteristics. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between RBM15 and USP24 protein expression in bladder cancer tissues. Follow up for 3 years and use Kaplan Meier curve analysis (Log Rank test) to investigate the impact of RBM15 and USP24 protein expression on the prognosis of progression free survival. Multivariate COX model analysis of the influencing factors of progression free survival prognosis in NMIBC patients. **Results** The positive rates of RBM15 and USP24 protein in bladder cancer tissues were 66.67% (60/90) and 74.44% (67/90), respectively, higher than that in adjacent tissues 6.67% (6/90) and 11.11% (10/90), with a statistically significant difference ( $\chi^2 = 69.761, 73.739$ , both  $P < 0.001$ ). There is a positive correlation

between the expression of RBM15 and USP24 in NMIBC cancer tissue ( $r=0.716, P<0.001$ ). The positive rates of RBM15 and USP24 in NMIBC cancer tissue were higher in tumor stage T1 and higher in pathological grading than in tumor stage Ta/tis and lower in pathological grading, respectively ( $\chi^2/P=11.903/0.001, 10.866/0.001; 17.457/ <0.001, 11.433/0.001$ ). The 3-year progression free survival rates of the RBM15 positive group and the negative group were 45.00% (27/60) and 90.00% (27/30), respectively. The 3-year progression free survival rates of the USP24 positive and negative groups were 50.75% (34/67) and 86.96% (20/23), respectively. The cumulative progression free survival rate of RBM15 positive group and USP24 positive group was significantly lower than that of RBM15 negative group and USP24 negative group ( $\chi^2/P=8.057/0.005, 15.379/ <0.001$ ). The COX model analysis results showed that tumor stage T1, high pathological grade, RBM15 positive, and USP24 positive were independent risk factors affecting the progression free survival of NMIBC patients [ $OR(95\% CI)=1.614 (1.227 - 2.214), 1.917 (1.319 - 2.799), 1.839 (1.228 - 2.753), 1.744 (1.245 - 2.443)$ ]. **Conclusion** The expression of RBM15 and USP24 is elevated in NMIBC cancer tissue, which is related to tumor staging and pathological grading, and is an independent risk factor affecting the progression free survival of NMIBC patients.

**【Key words】** Bladder cancer, non muscle invasive; Ribonucleic acid binding protein 15; Ubiquitin specific peptidase 24; Progression-free survival; Prognosis

非肌层浸润膀胱癌 (non muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 是最常见的膀胱癌类型, 治疗手段包括手术、灌注化疗等, 但肿瘤术后极易复发<sup>[1-2]</sup>。寻找能够反映患者预后的肿瘤标志物, 具有重要临床意义。核糖核酸结合蛋白 15 (RNA binding motif protein 15, RBM15) 是一种甲基转移酶, 参与 mRNA N6-甲基腺苷修饰 (N6-methyladenosine, m6A)。研究发现, RBM15 在鼻咽癌、肾癌等肿瘤中表达增加能促进肿瘤免疫抑制微环境形成, 导致肿瘤侵袭和转移<sup>[3-4]</sup>。泛素特异性肽酶 24 (ubiquitin specific peptidase 24, USP24) 属于半胱氨酸蛋白酶家族成员, 能够与底物蛋白上的泛素分子结合, 发挥去泛素酶活性<sup>[5]</sup>。另有研究发现, 肺癌、急性淋巴细胞白血病等肿瘤中 USP24 的过度表达能抑制肿瘤细胞凋亡, 发挥肿瘤促进作用<sup>[6-7]</sup>。本研究通过检测膀胱癌组织中 RBM15、USP24 的表达, 探讨两者的临床意义, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2020 年 1 月西安市中心医院肿瘤科诊治 NMIBC 患者 90 例为研究对象, 男 52 例, 女 38 例, 年龄 33~79 (63.17±4.78) 岁; 有吸烟史 40 例; 肿瘤数目: 单发 63 例, 多发 27 例; 肿瘤分期: T1 期 50 例, Ta/Tis 期 40 例; 病理分级: 低级别尿路上皮癌 47 例, 高级别尿路上皮癌 43 例; 肿瘤大小: >3 cm 者 29 例, ≤3 cm 者 61 例。本研究获得医院伦理委员会审核批准通过 (2017MJ076), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①患者均接受经尿道膀胱肿瘤电切, 经术后病理明确诊断为 NMIBC; ②首次诊治, 术前未接受其他治疗; ③临床资料和随访资料完整。(2) 排除标准: ①合并其他器官恶性肿瘤;

②合并严重肝肾功能障碍; ③合并严重尿道狭窄、脊柱畸形及凝血功能障碍等经尿道手术禁忌证者。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 膀胱癌组织 USP24、RBM15 蛋白表达: 术中留取膀胱癌组织和癌旁组织, 10% 中性甲醛固定后, 常规石蜡包埋切片, 常规进行免疫组化染色。USP24 兔单克隆抗体购于英国 Abcam 公司 (货号 ab129064)。RBM15 兔多克隆抗体购自美国 CST 公司 (货号 60386)。组织标本梯度酒精脱水后中性树脂包埋, 切片置于显微镜下 (日本 Olympus 公司, 型号 DX31, ×200), 观察染色情况, 每张切片随机选取 5 个视野, 肿瘤细胞中出现棕褐色染色为阳性表达, 浅黄色或无着色为阴性表达。根据膀胱癌组织 RBM15、USP24 蛋白表达, 分为 RBM15 阳性组 ( $n=60$ ) 和阴性组 ( $n=30$ ) 以及 USP24 阳性组 ( $n=67$ ) 和阴性组 ( $n=23$ )。

1.3.2 术后随访: 病理确诊膀胱癌后每 3 个月电话或门诊随访 1 次, 随访内容为肿瘤复发进展及患者生存情况, 随访终点为 2023 年 2 月 1 日。肿瘤进展定义为肿瘤发生复发、转移或发生肿瘤相关死亡。无进展生存时间 (progression free survival, PFS) 定义为自确诊之日起至肿瘤复发、转移或肿瘤相关死亡的间隔时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析处理。正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 相关性分析采用 Spearman 秩相关分析; 生存分析采用 Kaplan-Meier 分析 (Log-rank 检验); 单因素及多因素 COX 回归分析影响膀胱癌患者预后的因素。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 NMIBC 癌及癌旁组织中 RBM15、USP24 表达

RBM15 蛋白棕黄色阳性染色位于细胞核, USP24 棕褐色阳性染色位于细胞膜和细胞浆。膀胱癌组织中 RBM15、USP24 阳性率分别为 66.67% (60/90) 和 74.44% (67/90), 高于癌旁组织中 RBM15、USP24 阳性率 6.67% (6/90)、11.11% (10/90), 差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 69.761, 73.739, P$  均  $< 0.001$ ), 见图 1。

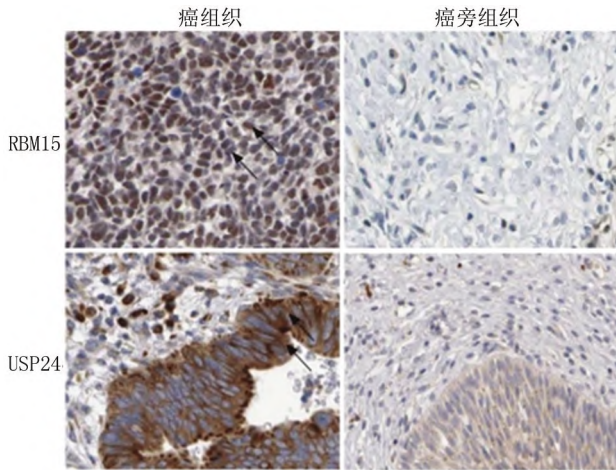


图 1 NMIBC 癌组织及癌旁组织中 RBM15、USP24 蛋白表达比较 (免疫组织化学染色,  $\times 200$ )

Fig. 1 Expression of RBM15 and USP24 proteins in NMIBC cancer tissue and adjacent tissues (immunohistochemical staining,  $\times 200$ )

2.2 NMIBC 癌组织中 RBM15 与 USP24 表达的相关性

Spearman 秩相关分析显示, NMIBC 癌组织中 RBM15 与 USP24 表达呈显著正相关 ( $r = 0.716, P < 0.001$ )。

2.3 RBM15、USP24 表达在不同临床病理特征中的差异比较

NMIBC 癌组织中 RBM15、USP24 阳性率在肿

瘤分期 T1 期、病理分级高级别中分别高于肿瘤分期 Ta/Tis 期及病理分级低级别 ( $P$  均  $< 0.001$ ), 而在其他临床病理特征中比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

2.4 RBM15、USP24 表达对 NMIBC 患者无进展生存预后的影响 随访期间, 发生肿瘤进展 36 例, 3 年无进展生存率为 60.00% (54/90)。RBM15 阳性组和阴性组 3 年无进展生存率分别为 45.00% (27/60)、90.00% (27/30)。USP24 阳性组和阴性组 3 年无进展生存率分别为 50.75% (34/67)、86.96% (20/23)。RBM15 阳性组、USP24 阳性组累积无进展生存率明显低于 RBM15 阴性组、USP24 阴性组 (Log Rank  $\chi^2 = 8.057, 15.379, P = 0.005, < 0.001$ ), 见图 2。

2.5 影响 NMIBC 患者无进展生存预后的多因素 COX 回归分析 以 NMIBC 患者是否发生肿瘤进展为因变量 (1 = 发生, 0 = 未发生), 以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 COX 回归分析, 结果显示: 病理分级高级别、肿瘤分期 T1 期、RBM15 阳性、USP24 阳性是影响 NMIBC 患者无进展生存预后的独立危险因素 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 影响 NMIBC 患者无进展生存预后的多因素 COX 回归分析

Tab. 2 Multivariate COX regression analysis on the prognosis of progression free survival in NMIBC patients

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
病理分级高级别	0.651	0.191	11.617	$< 0.001$	1.917	1.319 ~ 2.799
肿瘤分期 T1 期	0.479	0.140	11.706	$< 0.001$	1.614	1.227 ~ 2.214
RBM15 阳性	0.609	0.206	8.740	$< 0.001$	1.839	1.228 ~ 2.753
USP24 阳性	0.556	0.172	10.449	$< 0.001$	1.744	1.245 ~ 2.443

表 1 RBM15、USP24 蛋白表达在不同临床病理参数中比较 [例 (%)]

Tab. 1 Comparison of RBM15 and USP24 protein expression in different clinical pathological parameters

项目	例数	RBM15 阳性	$\chi^2$ 值	P 值	USP24 阳性	$\chi^2$ 值	P 值
性别	男	38 (73.08)	2.277	0.131	42 (80.77)	2.590	0.108
	女	22 (57.89)			25 (67.79)		
年龄 (岁)	$< 60$	19 (59.38)	1.188	0.256	23 (71.88)	0.172	0.678
	$\geq 60$	58 (70.69)			44 (75.86)		
吸烟史	有	30 (75.00)	2.250	0.134	32 (80.00)	1.168	0.280
	无	50 (60.00)			35 (70.00)		
病理分级	低级别	22 (46.81)	17.457	$< 0.001$	28 (59.57)	11.433	0.001
	高级别	43 (88.37)			39 (90.70)		
肿瘤大小	$\leq 3$ cm	39 (63.93)	0.636	0.425	45 (73.77)	0.045	0.832
	$> 3$ cm	29 (72.41)			22 (75.87)		
肿瘤数目	多发	20 (74.07)	0.952	0.329	21 (77.78)	0.225	0.635
	单发	63 (63.49)			46 (73.02)		
肿瘤分期	Ta/Tis	19 (47.50)	11.903	0.001	23 (57.50)	10.866	0.001
	T1	50 (82.00)			44 (86.00)		

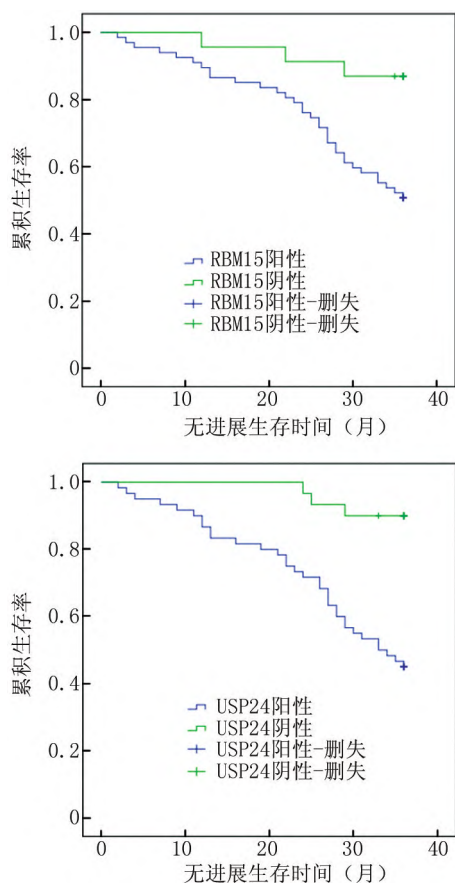


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 RBM15、USP24 表达对 NMIBC 患者无进展生存预后的影响

Fig. 2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of RBM15 and USP24 expression on the prognosis of progression free survival in NMIBC patients

### 3 讨论

膀胱癌是全球第十大常见恶性肿瘤,我国每年新发病例达 8.2 万例,发病率为 5.8/10 万,严重威胁我国人民健康<sup>[8]</sup>。NMIBC 是最常见的膀胱癌类型,其发生是一个多因素、多步骤的过程,吸烟、环境中有害物质及遗传等因素均是重要的致病因素。目前 NMIBC 的治疗以手术、化疗及免疫治疗为主,但由于 NMIBC 具有较高的异质性,且术中难以彻底切除微小肿瘤病灶,术后可发生肿瘤复发转移,导致患者死亡<sup>[9]</sup>。深入研究 NMIBC 发生发展的机制,寻找能够评估 NMIBC 患者预后的分子标志物,有利于选择相应的治疗方案及随访方案,改善高危患者的临床预后。

m6A 修饰是 mRNA 中腺嘌呤的第 6 位氨基发生甲基化的修饰方式<sup>[10]</sup>。RBM15 作为一种甲基转移酶,是 m6A 修饰的书写者,能够调控癌基因 mRNA 的表达,在肿瘤干细胞更新分化、免疫调节及药物敏感性

等的调节中,发挥重要的生物学作用<sup>[11-12]</sup>。本研究发现,NMIBC 癌组织中 RBM15 表达升高,提示 RBM15 参与 NMIBC 的肿瘤发生过程。NMIBC 中 RBM15 表达升高可能与非编码 RNA 的表达调控有关。有学者报道,环状 RNA CTNNB1 能够与 RBM15 相互作用,增加 RBM15 蛋白稳定性,RBM15 通过 m6A 修饰促进己糖激酶 2、葡萄糖-6-磷酸异构酶的表达,促进肿瘤细胞无氧糖酵解,促进肿瘤恶性进展<sup>[13]</sup>。此外,亦有学者发现,肾癌肿瘤细胞中 EP300/CBP 复合体能够诱导 RBM15 基因启动子的组蛋白 3 乙酰化修饰,转录水平促进 RBM15 基因的表达<sup>[4]</sup>。本研究中,RBM15 表达与 NMIBC 不良临床病理特征有关,提示 RBM15 促进 NMIBC 的肿瘤进展。分析其机制,可能是 RBM15 的表达影响肿瘤微环境中免疫细胞的浸润。有学者报道,膀胱癌组织中 RBM15 的表达升高能够促进髓源性抑制细胞、粒细胞的浸润,并能够促进 T 淋巴细胞表面程序性死亡因子 1 的表达,从而诱导肿瘤细胞的免疫逃逸的发生,导致患者不良预后<sup>[14]</sup>。Zeng 等<sup>[4]</sup>报道,肾癌中 RBM15 的表达上调能够促进肿瘤细胞中 CXCL11 趋化因子配体 11 的分泌,促进肿瘤相关巨噬细胞浸润和 M2 型极化,继而增强肿瘤细胞的增殖、克隆形成、迁移和侵袭等恶性潜能。本研究中,RBM15 阳性 NMIBC 患者无进展生存预后较差,表明 RBM15 是新的 NMIBC 预后相关肿瘤标志物。笔者分析,RBM15 作为一种 m6A 修饰中的关键因子,其可能通过促进肿瘤干性、肿瘤抑制免疫微环境的形成,增强肿瘤细胞对化疗药物、免疫检查点抑制剂治疗的抵抗性,增加 NMIBC 患者肿瘤局部复发进展的风险<sup>[15]</sup>。另外,RBM15 阳性表达的肿瘤细胞增殖和迁移能力显著增强,经尿道膀胱肿瘤电切术中病灶难以彻底清除,病灶周围微小转移病灶不易被发现,造成术后肿瘤复发<sup>[3]</sup>。临床医生可根据膀胱癌组织中 RBM15 蛋白表达,对患者临床预后进行评估,对于高危复发进展的患者予以积极化疗及随访,以改善患者临床预后。

USP24 基因位于 1p32.3,编码蛋白是一种去泛素酶,可以特异性识别并去除靶蛋白中的泛素分子,在蛋白质水平参与炎症反应、恶性肿瘤及帕金森病等多种疾病的病理生理学过程<sup>[3]</sup>。研究发现,肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中 USP24 的表达上调通过调控 DNA 损伤修复相关基因的表达,促进肿瘤的恶性增殖和转移,导致肿瘤进展<sup>[16]</sup>。本研究中,NMIBC 中 USP24 表达升高,提示 USP24 参与 NMIBC 的肿瘤发生过程。USP24 表达升高的机制与 USP24 基因的单核苷酸多态性有关。有学者报道,肿瘤基因组中 USP24 的单核苷酸多

态性发生改变, RNA 编辑异常引起突变体 930C/T 和 7656T/C 的比例显著增加, USP24-930T 和 USP24-7656C 通过增加 RNA 稳定性增加 USP24 表达水平<sup>[17]</sup>。本研究中, USP24 与 NMIBC 不良临床病理特征有关, 提示 USP24 参与促进 NMIBC 的肿瘤进展。分析其原因, 可能与 USP24 能够诱导 NMIBC 中免疫抑制微环境形成有关。研究发现, USP24 的表达上调能够稳定 p300 蛋白, 增加肿瘤细胞内核因子  $\kappa$ B 的水平, 诱导肺癌细胞中白介素-6 的表达, 进而促进单核巨噬细胞向 M2 型极化, 形成免疫抑制微环境, 导致肿瘤细胞发生免疫逃逸, 促进肿瘤进展<sup>[18]</sup>。此外, USP24 可通过促进表皮生长因子受体 Ser1616、Ser2047 位点的磷酸化激活, 增加肿瘤细胞内 Bax 和 p300 水平, 促进细胞周期 G1/S 的转换, 促进肿瘤细胞增殖, 抑制肿瘤细胞凋亡, 导致肿瘤进展<sup>[19]</sup>。本研究中, USP24 阳性表达是影响 NMIBC 患者无进展生存预后的独立危险因素, 提示检测 USP24 表达有助于评估 NMIBC 患者的临床预后。其原因可能与 USP24 影响化疗的敏感性有关。有研究表明, USP24 能够与损伤特异性 DNA 结合蛋白 2 结合, 抑制其泛素化蛋白酶体途径降解, 进而促进 DNA 损伤修复, 增强对化疗药物抵抗性<sup>[20-21]</sup>。尚有学者在急性淋巴细胞白血病中, 应用 WP1130 直接靶向结合 USP24, 抑制 USP24 及下游髓样细胞白血病-1 的表达, 干扰线粒体跨膜电位, 诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[7]</sup>。因此, NMIBC 中 USP24 的表达参与促进 NMIBC 肿瘤的发生发展, 是 NMIBC 预后相关肿瘤标志物, 以 USP24 为靶点的治疗可能是潜在的 NMIBC 治疗方案。本研究中, RBM15 与 USP24 表达呈显著正相关, 提示两者可能存在协同的作用关系。有学者发现, 肿瘤中 USP24 与 RBM15 具有较强的相关性, USP24 可通过增加 RBM15 蛋白的稳定性, 促进癌细胞的恶性增殖和侵袭<sup>[22]</sup>。但 NMIBC 中两者的具体作用机制有待今后进行深入的实验研究。

综上所述, NMIBC 癌组织中 RBM15、USP24 表达均升高, 两者表达与肿瘤分期、病理分级有关, 共同参与膀胱癌的疾病进展。癌组织中 RBM15、USP24 阳性表达 NMIBC 患者无进展生存预后较差, 是影响患者无进展生存预后的独立危险因素。本研究尚存在一定的不足之处, 一方面本研究样本量有限, 未能对 NMIBC 患者不同类型进行分层分析, 有待今后扩大样本含量进一步研究; 另一方面, 本研究未能对 RBM15、USP24 在 NMIBC 中具体作用机制进行研究, 有待今后进行深入探索。

**利益冲突:** 所有作者均声明无利益冲突

#### 作者贡献声明

何丹: 设计研究方案, 实施研究过程, 数据获取, 论文撰写; 石艳宏: 实施研究过程, 资料搜集整理; 王峥: 分析试验数据, 论文审核; 张晓炜: 进行统计学分析; 王冠杰: 论文撰写, 论文修改

#### 参考文献

- [1] Richters A, Aben K, Kiemeny L. The global burden of urinary bladder cancer: An update [J]. World J Urol, 2020, 38 (8): 1895-1904. DOI: 10.1007/s00345-019-02984-4.
- [2] Cao R, Yuan L, Ma B, et al. An EMT-related gene signature for the prognosis of human bladder cancer [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 (1): 605-617. DOI: 10.1111/jcmm.14767.
- [3] Wang X, Tian L, Li Y, et al. RBM15 facilitates laryngeal squamous cell carcinoma progression by regulating TMBIM6 stability through IGF2BP3 dependent [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40 (1): 80. DOI: 10.1186/s13046-021-01871-4.
- [4] Zeng X, Chen K, Li L, et al. Epigenetic activation of RBM15 promotes clear cell renal cell carcinoma growth, metastasis and macrophage infiltration by regulating the m6A modification of CXCL11 [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 184: 135-147. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.031.
- [5] Bedekovics T, Hussain S, Zhang Y, et al. USP24 is a cancer-associated ubiquitin hydrolase, novel tumor suppressor, and chromosome instability gene deleted in neuroblastoma [J]. Cancer Res, 2021, 81 (5): 1321-1331. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1777.
- [6] Wang SA, Young MJ, Jeng WY, et al. USP24 stabilizes bromodomain containing proteins to promote lung cancer malignancy [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 20870. DOI: 10.1038/s41598-020-78000-2.
- [7] Luo H, Jing B, Xia Y, et al. WP1130 reveals USP24 as a novel target in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 56. DOI: 10.1186/s12935-019-0773-6.
- [8] 李辉章, 郑荣寿, 杜灵彬, 等. 中国膀胱癌流行现状与趋势分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43 (3): 293-298. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200421-00362.
- [9] Li HZ, Zheng RS, Du LB, et al. Bladder cancer incidence, mortality and temporal trends in China [J]. Chinese Journal of Oncology, 2021, 43 (3): 293-298. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200421-00362.
- [9] 彭磊, 蒙春杨, 李金泽, 等. 吉西他滨较丝裂霉素治疗 TURBT 后非肌层浸润性膀胱癌的复发率低、毒副作用小: 基于随机对照试验的荟萃分析 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (23): 2978-2984. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.201.
- [9] Peng L, Meng CY, Li JZ, et al. Gemcitabine has a lower recurrence rate and less side effects than mitomycin for non-muscular invasive bladder cancer after TURBT: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. China General Practice, 2021, 24 (23): 2978-2984. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.201.
- [10] 宋美燕, 王磊, 张丽, 等. m6A 修饰及其在胚胎发育过程中的生物学功能 [J]. 生命的化学, 2020, 40 (7): 1009-1016. DOI: 10.13488/j.smhx.20200118.
- [10] Song MY, Wang L, Zhang L, et al. m6A and its biological function in embryonic development [J]. Chemistry of Life, 2020, 40 (7): 1009-1016. DOI: 10.13488/j.smhx.20200118.

(下转 1038 页)

- 学报, 2021, 42(1): 26-30. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.01.005.
- Gu SS, Lu J, Chen G. Diagnostic value of semi quantitative analysis of myocardial perfusion imaging for coronary atherosclerotic heart disease in elderly patients with different degrees of ischemia [J]. Journal of Capital Medical University, 2021, 42(1): 26-30 DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.01.005.
- [16] Zhang TY, An DA, Zhou H, et al. Texture analysis of native T1 images as a novel method for non-invasive assessment of heart failure with preserved ejection fraction in end-stage renal disease patients [J]. Eur Radiol, 2023, 33(3): 2027-2038. DOI: 10.1007/s00330-022-09177-5.
- [17] Espinasse M, Pitre-Champagnat S, Charmettant B, et al. CT texture analysis challenges: Influence of acquisition and reconstruction parameters: A Comprehensive Review [J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(5): 334-341. DOI: 10.3390/diagnostics10050258.
- [18] 伍希, 唐露, 邓巧, 等. MRI 纹理分析预测心肌淀粉样变有无延迟强化的价值初探 [J]. 磁共振成像, 2021, 12(12): 6-11. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2021.12.002.
- Wu X, Tang L, Deng Q, et al. Value of MRI texture analysis in predicting delayed enhancement of myocardial amyloidosis [J]. Magnetic Resonance Imaging, 2021, 12(12): 6-11. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2021.12.002.
- [19] 罗锦文, 王梦龙, 戴子扬, 等. 基于 CT 纹理分析在鉴别结直肠癌旁肿瘤沉积与转移淋巴结中的价值 [J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(3): 528-535.
- Luo JW, Wang ML, Dai ZY, et al. The value of CT texture analysis in differentiating tumor deposits and metastatic lymph nodes adjacent to colorectal cancer [J]. Journal of Clinical Radiology, 2021, 40(3): 528-535.
- [20] Bergler-Klein J. Myocardial damage in anthracyclines and breast cancer: Take a look at the Bull's eye [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2021, 22(4): 416-417. DOI: 10.1093/ehjci/jeab020.
- [21] 汪伶俐, 田武国, 赵健洁, 等. lncRNA NRON 靶向 miR-185-5 p 调节乳腺癌细胞化疗耐药性的机制研究 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(10): 1088-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.016.
- Wang LL, Tian WG, Zhao JJ, et al. Mechanism of lncRNA NRON targeting miR-185-5p regulating chemoresistance of breast cancer cells [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(10): 1088-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.016.
- [22] Zeydanli T, Kilic HK. Performance of quantitative CT texture analysis in differentiation of gastric tumors [J]. Jpn J Radiol, 2022, 40(1): 56-65. DOI: 10.1007/s11604-021-01181-x.
- [23] Crimi F, Zanon C, Cabrelle G, et al. Contrast-Enhanced CT texture analysis in colon cancer: Correlation with genetic markers [J]. Tomography, 2022, 8(5): 2193-2201. DOI: 10.3390/tomography8050184.
- (收稿日期: 2023-06-01)
- 
- (上接 1031 页)
- [11] 王茹, 柯岩, 韦荣飞, 等. RBM15 结合促进 RNA 内含子或外显子滞留 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48(6): 667-676. DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0028.
- Wang R, Ke Y, Wei RF, et al. RBM15 promotes intron or exon retention [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2021, 48(6): 667-676. DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0028.
- [12] Zhu C, Li K, Jiang M, et al. RBM5-AS1 promotes radioresistance in medulloblastoma through stabilization of SIRT6 protein [J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1): 123. DOI: 10.1186/s40478-021-01218-2.
- [13] Yang F, Liu Y, Xiao J, et al. Circ-CTNBN1 drives aerobic glycolysis and osteosarcoma progression via m6A modification through interacting with RBM15 [J]. Cell Prolif, 2023, 56(1): e13344. DOI: 10.1111/cpr.13344.
- [14] Wu J, Wang X, Xu H, et al. Bioinformatics analysis of the correlation between m6A RNA methylation regulators and the immune infiltration and prognosis of bladder cancer [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(24): 1386. DOI: 10.21037/atm-22-5993.
- [15] Li R, Yin YH, Ji XL, et al. Pan-cancer prognostic, immunity, stemness, and anticancer drug sensitivity characterization of N6-methyladenosine RNA modification regulators in human cancers [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 644620. DOI: 10.3389/fmolb.2021.644620.
- [16] 顾锦, 史伟峰. 泛素特异性蛋白酶 24 的作用机制及研究进展 [J]. 临床检验杂志, 2020, 38(1): 41-43. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.01.11.
- Gu J, Shi WF. The mechanism of action and research progress of ubiquitin specific protease 24 [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2020, 38(1): 41-43. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.01.11.
- [17] Wang YC, Wang SA, Chen PH, et al. Variants of ubiquitin-specific peptidase 24 play a crucial role in lung cancer malignancy [J]. Oncogene, 2016, 35(28): 3669-3680. DOI: 10.1038/onc.2015.432.
- [18] Wang YC, Wu YS, Hung CY, et al. USP24 induces IL-6 in tumor-associated microenvironment by stabilizing p300 and  $\beta$ -TrCP and promotes cancer malignancy [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3996. DOI: 10.1038/s41467-018-06178-1.
- [19] Wang SA, Wang YC, Chuang YP, et al. EGF-mediated inhibition of ubiquitin-specific peptidase 24 expression has a crucial role in tumorigenesis [J]. Oncogene, 2017, 36(21): 2930-2945. DOI: 10.1038/onc.2016.445.
- [20] 黄勇, 易发现, 任超, 等. AK092375 通过膀胱癌 GLUT3 的表达对 NF- $\kappa$ B/TCS2/mTOR 信号通路相关因子的影响 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(2): 192-197. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.017.
- Huang Y, Yi FX, Ren C, et al. Effects of AK092375 on NF  $\kappa$ B/TCS2/mTOR signaling pathway related factors through the expression of GLUT3 in bladder cancer [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21(2): 192-197. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.017.
- [21] Zhang Y, Mandemaker IK, Matsumoto S, et al. USP44 stabilizes DDB2 to facilitate nucleotide excision repair and prevent tumors [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 663411. DOI: 10.3389/fcell.2021.663411.
- [22] Zhao Z, Ju Q, Ji J, et al. N6-methyladenosine methylation regulator RBM15 is a potential prognostic biomarker and promotes cell proliferation in pancreatic adenocarcinoma [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 842833. DOI: 10.3389/fmolb.2022.842833.
- (收稿日期: 2023-06-18)