

• 论 著 •

非肌层浸润性膀胱癌患者血清 Irisin、sB7-H3、A/G 及与临床病理特征和预后的关系*

张 静¹, 张伟涛², 宁永忠^{1△}

1. 北京市垂杨柳医院检验科, 北京 100022; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院普外科, 北京 100050

摘要:目的 探讨非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)患者血清鸢尾素(Irisin)、可溶性 B7-H3(sB7-H3)、白蛋白/球蛋白比值(A/G)及与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 6 月北京市垂杨柳医院收治的 98 例 NMIBC 患者为 NMIBC 组,另选取该院同期 60 例体检健康志愿者为对照组。检测血清 Irisin、sB7-H3 及血清总蛋白、白蛋白水平,并计算 A/G。以 Irisin、sB7-H3、A/G 中位数为分界线,将 NMIBC 患者分为高水平组和低水平组,分析上述各指标与 NMIBC 患者临床病理特征的关系,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 Irisin、sB7-H3、A/G 与 NMIBC 患者预后的关系,COX 比例风险回归分析各指标对 NMIBC 患者预后的影响。**结果** NMIBC 组血清 Irisin、A/G 低于对照组,sB7-H3 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Irisin、A/G 低水平组 T₁ 期、G₂~G₃ 级、远处转移、淋巴结转移的患者占比高于高水平组,差异有统计学意义($P < 0.05$);sB7-H3 高水平组 T₁ 期、G₂~G₃ 级、远处转移、淋巴结转移的患者占比高于低水平组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Irisin 低水平组术后 5 年生存率低于高水平组,sB7-H3 低水平组术后 5 年生存率高于高水平组,A/G 低水平组术后 5 年生存率低于高水平组,对应的生存资料经 Log-rank 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 COX 比例风险回归分析显示,TNM 分期 T₁ 期、肿瘤分级 G₂~G₃ 级、有远处转移、有淋巴结转移是 NMIBC 患者预后不良的独立危险因素($HR > 1, P < 0.05$),Irisin $\geq 1.67 \mu\text{g/mL}$ 、A/G ≥ 1.39 是 NMIBC 患者预后不良的保护因素($HR < 1, P < 0.05$),sB7-H3 $\geq 26.03 \text{ ng/mL}$ 是预后不良的独立危险因素($HR \geq 1, P < 0.05$)。**结论** NMIBC 患者的血清 Irisin、A/G 降低,sB7-H3 水平升高,其表达水平与 NMIBC 患者临床病理特征及预后密切相关。

关键词:非肌层浸润性膀胱癌; Irisin; sB7-H3; A/G; 临床病理特征; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.007

中图法分类号:R737.14

文章编号:1673-4130(2023)19-2337-07

文献标志码:A

Serum Irisin,sB7-H3,A/G and their relationship with clinicopathological features and prognosis in patients with non muscular invasive bladder cancer*

ZHANG Jing¹,ZHANG Weitao²,NING Yongzhong^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory,Beijing Chuiyangliu Hospital,Beijing 100022,China;

2. Department of General Surgery,Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University,Beijing 100050,China

Abstract: Objective To investigate serum Irisin, soluble B7-H3 (sB7-H3), albumin to globulin ratio (A/G) and their relationship with clinicopathological features and prognosis in patients with non muscular invasive bladder cancer (NMIBC). **Methods** Ninety-eight patients with NMIBC admitted to Beijing Chuiyangliu Hospital from January 2015 to June 2017 were selected as the NMIBC group, and 60 healthy volunteers from the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum Irisin, sB7-H3 and serum total protein and albumin were detected, and A/G was calculated. In addition, the NMIBC patients were divided into high and low level groups using Irisin, sB7-H3 and A/G median. The relationship between the above indicators and clinicopathological characteristics of NMIBC patients was analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between Irisin, sB7-H3 and A/G and the prognosis of NMIBC patients. COX proportional hazard regression was used to analyze the effect of each index on the prognosis of pa-

* 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(首发 2018-2-6024)。

作者简介:张静,女,主治医师,主要从事临床免疫学检验研究。△ 通信作者,E-mail:13167306676@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230802.1047.003.html>(2023-08-02)

tients with NMIBC. **Results** Serum Irisin and A/G in NMIBC group were lower than those in control group, and sB7-H3 was higher than those in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of patients with stage T_1 , grade $G_2 - G_3$, distant metastasis and lymph node metastasis in Irisin and A/G low level group was higher than that in high level group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of patients with stage T_1 , grade $G_2 - G_3$, distant metastasis and lymph node metastasis in sB7-H3 high level group was higher than that in low level group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 5-year postoperative survival rate of the low level Irisin group was lower than that of the high level group, the 5-year postoperative survival rate of the low level sB7-H3 group was higher than that of the high level group, and the postoperative 5-year postoperative survival rate of the low level A/G group was lower than that of the high level group, and the corresponding survival data were significantly different by Log-rank test, with statistical significance ($P < 0.05$). Multivariate COX proportional hazard regression analysis showed that TNM stage T_1 , tumor grade $G_2 - G_3$, distant metastasis and lymph node metastasis were independent risk factors for poor prognosis in patients with NMIBC ($HR > 1, P < 0.05$), and Irisin $\geq 1.67 \mu\text{g/mL}$ and A/G ≥ 1.39 were protective factors for poor prognosis in patients with NMIBC ($HR < 1, P < 0.05$), and sB7-H3 $\geq 26.03 \text{ ng/mL}$ were risk factors for poor prognosis ($HR \geq 1, P < 0.05$). **Conclusion** Serum Irisin and A/G decrease in patients with NMIBC, while sB7-H3 level increase, and their expression levels are closely related to the clinicopathological characteristics and prognosis of NMIBC patients.

Key words: non muscle invasive bladder cancer; Irisin; sB7-H3; A/G; clinicopathological characteristics; prognosis

膀胱癌是泌尿生殖系统常见恶性肿瘤,其中 70%~85% 为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC),经尿道膀胱肿瘤切除术联合术后膀胱内灌注化疗药物是临床主要治疗方案,但术后超过 70% 的患者易复发,10%~20% 的患者进展为肌层浸润性膀胱癌,预后较差,严重影响患者生命质量^[1-3]。故寻找无创、灵敏度高且特异性好的血清学指标辅助诊断 NMIBC 并预测 NMIBC 患者的预后已成为临床研究热点。研究显示,肿瘤相关炎症细胞引起的炎症反应构成了肿瘤微环境,可促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移,并与预后密切相关^[4]。鸢尾素(Irisin)是主要由骨骼肌及脂肪组织等产生的细胞因子,通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子的表达,并拮抗核转录因子- κ B(NF- κ B)活化,在恶性肿瘤中发挥抑炎效应^[5]。B7-H3 属于 B7 家族成员,在蛋白酶作用下,癌变细胞膜 B7-H3 由细胞外层裂解进入血液循环形成可溶性 B7-H3(sB7-H3),其表达上调可促进干扰素- γ (IFN- γ)表达而诱导肿瘤免疫逃逸,最终促进恶性肿瘤的侵袭、转移^[6-7]。白蛋白/球蛋白比值(A/G)是反映机体营养状态和全身炎症反应程度的综合性指标,与恶性肿瘤患者的病情严重程度及预后密切相关^[8-9]。本研究旨在探讨 NMIBC 患者血清 Irisin、sB7-H3、A/G 及与临床病理特征和预后的关系,以期对 NMIBC 的早期诊断及预后判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2017 年 6 月北

京市垂杨柳医院(以下简称本院)收治的 98 例 NMIBC 患者作为 NMIBC 组。纳入标准:(1)经手术病理学检查证实为 NMIBC;(2)符合经尿道膀胱肿瘤切除术手术指征并且患者同意接受手术治疗;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)术前未接受过任何放化疗治疗;(5)预计生存时间 ≥ 6 个月;(6)临床病历资料完整。排除标准:(1)孕产妇及哺乳期的女性;(2)术前合并急、慢性炎症反应性疾病及自身免疫性疾病;(3)肌层浸润性膀胱癌(肿瘤 TNM 分期 $\geq T_2$ 期);(4)心功能不全及肝、肾功能障碍;(5)纳入研究前 3 个月内有重大外伤史;(6)合并其他恶性肿瘤;(7)精神障碍性疾病。

NMIBC 组男 57 例,女 41 例;年龄 41~79 岁,平均 (63.28 ± 10.85) 岁;TNM 分期: T_a 期 52 例, T_1 期 46 例;肿瘤最大径: $< 3 \text{ cm}$ 者 38 例, $\geq 3 \text{ cm}$ 者 60 例;淋巴结转移 11 例,远处转移 7 例。另选取本院同期 60 例体检健康志愿者为对照组,均无任何基础疾病,也未服用任何治疗药物,纳入研究前 3 个月内无重大外伤史。对照组男 37 例,女 23 例;年龄 38~80 岁,平均 (61.87 ± 11.92) 岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),均衡可比。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》,并经本院伦理委员会批准(编号:LSLC20140253)。所有受试者均签署了知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 采用本院病历系统收集患者入院时的性别、年龄、肿瘤大小、TNM 分期、肿瘤分级有无

远处转移、有无淋巴结转移、有无灌注化疗等临床资料,以及对照组基本资料。TNM 分期参照国际抗癌联盟 2009 年第 7 版 TNM 分期法^[10],肿瘤分级参照 2004 年世界卫生组织(WHO)肿瘤分级标准^[11]。

1.2.2 血清 Irisin、sB7-H3 及 A/G 检测及分组
NMIBC 患者于术前 1 d 抽取清晨空腹肘静脉血 5 mL,健康志愿者则于体检当天抽取空腹肘静脉血 5 mL。血液标本在室温下静置 10 min 后以 2 500 r/min 的转速离心 10 min,离心半径为 12 cm,通过移液管将血清标本置于抗凝试管中,在-80℃冰箱中保存,留待检测。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 Irisin、sB7-H3 水平,其中 Irisin 试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供,sB7-H3 试剂盒由苏州旭光科星生物技术有限公司提供。采用日本 Olympus 公司生产的 AU640 全自动生化分析仪检测血清总蛋白、白蛋白水平,并计算球蛋白和 A/G;球蛋白=血清总蛋白-白蛋白。以 NMIBC 患者血清 Irisin、sB7-H3 水平及 A/G 中位数为分界线,将患者分为高水平组和低水平组。

1.2.3 术后随访 患者出院后进行门诊随访,随访时间为 5 年,前 2 年内每 3 个月随访 1 次,第 3 年开始每半年随访 1 次,随访内容包括膀胱镜、血常规、尿常规、肝肾功能、尿细胞学、泌尿系统超声等检查。终点事件为患者死亡或随访时间到期。

1.3 统计学处理 采用 SAS9.4 软件进行统计。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 t 检验或校正 t 检验,计数资料以率或构成比描述,采用 χ^2 检验。分析血清 Irisin、sB7-H3 及 A/G 与 NMIBC 患者

临床病理特征的关系,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 Log-rank 检验比较组间生存率;采用单因素和多因素 COX 比例风险回归分析 NMIBC 患者预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 Irisin、sB7-H3 及 A/G 比较 NMIBC 组血清 Irisin 水平及 A/G 低于对照组,sB7-H3 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 Irisin、sB7-H3 及 A/G 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Irisin ($\mu\text{g/mL}$)	sB7-H3 (ng/mL)	A/G
NMIBC 组	98	1.62 $\pm$ 0.39	26.14 $\pm$ 3.35	1.35 $\pm$ 0.29
对照组	60	2.38 $\pm$ 0.46	15.78 $\pm$ 2.90	1.87 $\pm$ 0.36
<i>t</i>		-11.106	19.829	-9.966
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 Irisin、sB7-H3 及 A/G 与 NMIBC 患者临床病理特征的关系 以 NMIBC 患者血清 Irisin(1.67 $\mu\text{g/mL}$)、sB7-H3(26.03 ng/mL)及 A/G(1.39)中位数为分界线,将 NMIBC 患者分为对应的高水平组和低水平组。Irisin 分组:低水平组 T₁ 期、G₂~G₃ 级、远处转移、淋巴结转移的患者例数占比高于高水平组($P < 0.05$);sB7-H3 分组高水平组 T₁ 期、G₂~G₃ 级、远处转移、淋巴结转移的患者例数占比高于低水平组($P < 0.05$);A/G 分组低水平组 T₁ 期、G₂~G₃ 级、远处转移、淋巴结转移的患者例数占比高于高水平组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血清 Irisin、sB7-H3 及 A/G 与 NMIBC 患者临床病理特征的关系[$n(\%)$]

临床特征	<i>n</i>	Irisin		χ^2	<i>P</i>	sB7-H3		χ^2	<i>P</i>	A/G		χ^2	<i>P</i>
		低水平组 (<i>n</i> =46)	高水平组 (<i>n</i> =52)			低水平组 (<i>n</i> =53)	高水平组 (<i>n</i> =45)			低水平组 (<i>n</i> =41)	高水平组 (<i>n</i> =57)		
性别				0.848	0.357			0.798	0.372			0.229	0.632
男	57	29(63.04)	28(53.85)			33(62.26)	24(53.33)			25(60.98)	32(56.14)		
女	41	17(36.96)	24(46.15)			20(37.74)	21(46.67)			16(39.02)	25(43.86)		
年龄(岁)				0.144	0.704			0.558	0.455			0.615	0.433
<60	23	10(21.74)	13(25.00)			14(26.42)	9(20.00)			8(19.51)	15(26.32)		
≥60	75	36(78.26)	39(75.00)			39(73.58)	36(80.00)			33(80.49)	42(73.68)		
肿瘤最大径(cm)				1.389	0.239			3.426	0.064			1.483	0.223
<3	38	15(32.61)	23(44.23)			25(47.17)	13(28.89)			13(31.71)	25(43.86)		
≥3	60	31(67.39)	29(55.77)			28(52.83)	32(71.11)			28(68.29)	32(56.14)		
TNM 分期				6.755	0.009			19.520	<0.001			7.683	0.006
T _a 期	52	18(39.13)	34(65.38)			39(73.58)	13(28.89)			15(36.59)	37(64.91)		
T ₁ 期	46	28(60.87)	18(34.62)			14(26.42)	32(71.11)			26(63.41)	20(35.09)		

续表 2 血清 Irisin、sB7-H3 及 A/G 与 NMIBC 患者临床病理特征的关系[$n(\%)$]

临床特征	<i>n</i>	Irisin		χ^2	<i>P</i>	sB7-H3		χ^2	<i>P</i>	A/G		χ^2	<i>P</i>
		低水平组	高水平组			低水平组	高水平组			低水平组	高水平组		
		(<i>n</i> =46)	(<i>n</i> =52)			(<i>n</i> =53)	(<i>n</i> =45)			(<i>n</i> =41)	(<i>n</i> =57)		
肿瘤分级				7.669	0.006			17.520	<0.001			5.438	0.020
G ₁ 级	61	22(47.83)	39(75.00)			43(81.13)	18(40.00)			20(48.78)	41(71.93)		
G ₂ ~G ₃ 级	37	24(52.17)	13(25.00)			10(18.87)	27(60.00)			21(51.22)	16(28.07)		
远处转移				8.522	0.004			4.808	0.028			5.964	0.015
有	7	7(15.22)	0(0.00)			1(1.89)	6(13.33)			6(14.63)	1(1.75)		
无	91	39(84.78)	52(100.00)			52(98.11)	39(86.67)			35(85.37)	56(98.25)		
淋巴结转移				6.052	0.014			6.431	0.011			8.140	0.004
有	11	9(19.57)	2(3.85)			2(3.77)	9(20.00)			9(21.95)	2(3.51)		
无	87	37(80.43)	50(96.15)			51(96.23)	36(80.00)			32(78.05)	55(96.49)		
灌注化疗				1.832	0.176			2.757	0.097			1.285	0.257
有	68	35(76.09)	33(63.46)			33(62.26)	35(77.78)			31(75.61)	37(64.91)		
无	30	11(23.91)	19(36.54)			20(37.74)	10(22.22)			10(24.39)	20(35.09)		

2.3 血清 Irisin、sB7-H3 及 A/G 与预后的关系 随访期间,共有 28 例患者死亡。(1)Irisin 分组:低水平组、高水平组分别有 17、11 例患者死亡,5 年生存率分别为 63.04%(29/46)和 78.85%(41/52),两组生存率比较差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=5.620, P=0.018$);(2)sB7-H3 分组:低水平组和高水平组分别有 10、18 例患者死亡,5 年生存率分别为 81.13%(43/53)和 60.00%(27/45),两组生存率比较差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=4.597, P=0.032$);(3) A/G 分组:低水平组、高水平组分别有 14、14 例患者死亡,5 年生存率分别为 65.85%(27/41)和 75.44%

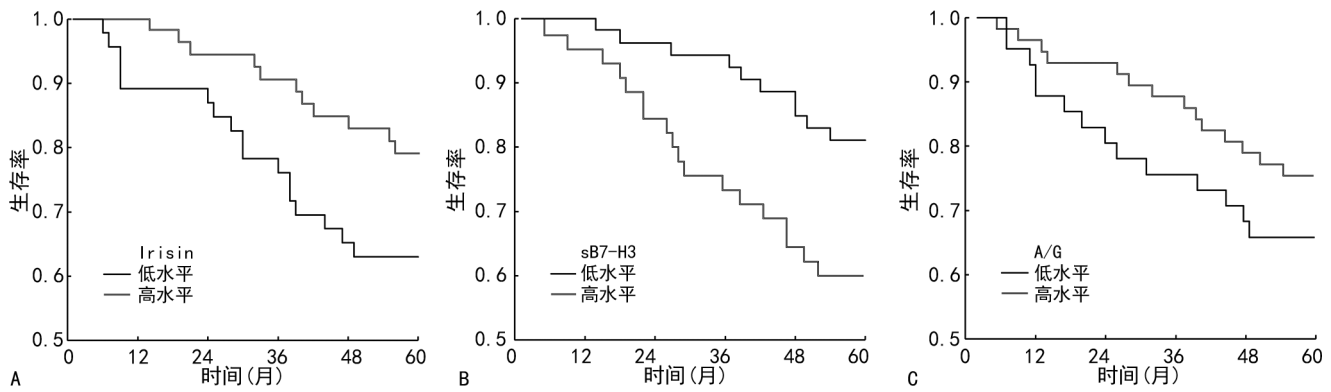
(43/57),两组生存率比较差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=3.935, P=0.047$)。Kaplan-Meier 生存曲线见图 1。

2.4 NMIBC 患者预后的 COX 比例风险回归分析 经多因素 COX 比例风险回归分析显示,TNM 分期 T₁ 期、肿瘤分级 G₂~G₃ 级、有远处转移、有淋巴结转移是 NMIBC 患者预后不良的独立危险因素($HR>1, P<0.05$),Irisin $\geq 1.67 \mu\text{g/mL}$ 、A/G ≥ 1.39 是 NMIBC 患者预后不良的保护因素($HR<1, P<0.05$),sB7-H3 $\geq 26.03 \text{ ng/mL}$ 是预后不良的独立危险因素($HR>1, P<0.05$)。见表 3。

表 3 NMIBC 患者预后的 COX 比例风险回归分析结果

临床特征	赋值	单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	<i>P</i>	HR(95%CI)	<i>P</i>
性别	女=0,男=1	1.085(0.973~1.211)	0.142	—	—
年龄	<60 岁=0, ≥ 60 岁=1	1.102(1.006~1.207)	0.037	1.146(0.985~1.333)	0.078
肿瘤最大径	<3 cm=0, ≥ 3 cm=1	1.154(1.007~1.322)	0.039	1.141(0.999~1.303)	0.051
TNM 分期	T _a 期=0,T ₁ 期=1	1.396(1.171~1.666)	<0.001	1.503(1.220~1.850)	<0.001
肿瘤分级	G ₁ 级=0,G ₂ ~G ₃ 级=1	1.252(1.092~1.436)	0.001	1.337(1.124~1.589)	0.001
远处转移	无=0,有=1	1.442(1.137~1.828)	0.002	1.611(1.152~2.254)	0.005
淋巴结转移	无=0,有=1	1.205(1.038~1.398)	0.014	1.239(1.032~1.486)	0.021
灌注化疗	无=0,有=1	0.895(0.737~1.086)	0.261	—	—
Irisin	<1.67 $\mu\text{g/mL}$ =0, $\geq 1.67 \mu\text{g/mL}$ =1	0.871(0.789~0.961)	0.006	0.845(0.771~0.927)	<0.001
sB7-H3	<26.03 ng/mL=0, $\geq 26.03 \text{ ng/mL}$ =1	1.285(1.056~1.565)	0.012	1.306(1.046~1.631)	0.018
A/G	<1.39=0, ≥ 1.39 =1	0.763(0.656~0.888)	<0.001	0.821(0.728~0.926)	0.001

注:—表示此项无数据。



注:A 为 Irisin;B 为 sB7-H3;C 为 A/G。

图1 血清 Irisin、sB7-H3 及 A/G 与预后的关系

3 讨 论

研究显示,NMIBC 患者即使接受了手术切除联合术后灌注治疗也可能在短期内复发,甚至进展为肌层浸润性膀胱癌^[12]。肿瘤分期、肿瘤分级、淋巴结转移等病理特征可辅助临床预测 NMIBC 复发及死亡风险,但由于 NMIBC 具有高度异质性,上述指标对准确评估肿瘤进展及患者预后也存在局限性^[13-14]。随着分子生物学技术的快速发展,肿瘤标志物的出现为临床诊断肿瘤及预后的评估提供了新方向。

Irisin 由 111 个氨基酸残基构成,相对分子质量为 22×10^3 ,主要生物学功能是特异性结合白色脂肪细胞相关受体后,使白色脂肪细胞转变为棕色脂肪细胞组织而促进骨骼肌产热及能量消耗^[15-16]。慢性炎症可导致癌变,并可促进恶性肿瘤的增值、生长,而 Irisin 是一种潜在的抗癌物质,通过调控炎症因子的表达可抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。研究显示,通过抑制 NF- κ B 活化,Irisin 可降低乳腺癌相关炎症标志物水平,从而诱导细胞凋亡,增强抗肿瘤药物敏感性^[17]。TAKEN 等^[18]发现,Irisin 水平异常降低参与了膀胱癌发生发展,并可作为诊断膀胱癌及鉴别 NMIBC 和肌层浸润性膀胱癌的标志物。B7-H3 是基因位于人第 15 号染色体上的 I 型膜蛋白,含有 316 个氨基酸,B7-H3 广泛表达于人心脏、胸腺、肝脏、胰腺等组织器官中,同时也在 T 细胞、自然杀伤(NK)细胞等免疫细胞和内皮细胞、成纤维细胞等无免疫性细胞中表达,但通常维持在较低水平^[19]。研究显示,肺癌细胞以及肿瘤相关巨噬细胞促进 IL-10 表达而诱导 B7-H3 膜表达,进而抑制小鼠 T 细胞的抗肿瘤免疫^[20]。一项基于前列腺癌的研究显示,B7-H3 高表达患者肿瘤复发及死亡风险显著增加^[21]。有研究还发现,结直肠癌患者 B7-H3 表达上调激活 Jak2/STAT3/MMP-9 信号通路使细胞抗凋亡能力增强,反过来削弱了肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[22]。肝癌

细胞中,B7-H3 通过介导 Jak2/STAT3/Slug 信号通路而激活上皮-间质转化(EMT)^[23]。可见,B7-H3 通过调控信号通路促进恶性肿瘤细胞的进展及侵袭。A/G 是作为反映机体营养状态和炎症反应严重程度的综合性指标,近年来研究显示其与恶性肿瘤密切相关^[24]。白蛋白作为生化代谢分子载体,其水平降低提示机体营养不良,患者体液免疫、细胞免疫及吞噬细胞功能均显著降低,免疫系统防御能力下降,抵抗外界有害刺激能力减弱^[25]。球蛋白主要包含补体 C3、C 反应蛋白等急性期蛋白,其水平升高可上调炎症级联反应而加重炎症反应,抑制免疫细胞活性,导致肿瘤细胞增殖、侵袭转移^[26]。A/G 降低与结肠癌和鳞状细胞癌等肿瘤疾病的预后不良有关^[27-28]。

本研究结果发现,与健康志愿者比较,NMIBC 患者血清 Irisin 水平及 A/G 明显降低,而 sB7-H3 水平显著升高,说明上述指标在 NMIBC 发生发展过程中发挥重要作用,与既往报道结果相似^[29-31]。本研究中,进一步将 Irisin、sB7-H3、A/G 指标按照中位数分为高水平组、低水平组,结果发现,相较于 Irisin 和 A/G 高水平组,Irisin 和 A/G 低水平组患者的 TNM 分期 T₁ 期、肿瘤分级为 G₂~G₃ 级、有远处转移、有淋巴结转移比例更高,而 sB7-H3 结果则相反。上述结果提示,Irisin、sB7-H3、A/G 与病理特征密切相关,考虑可能与以下原因有关:(1)Irisin 对恶性肿瘤细胞的抗炎效应使得其水平在机体内不断被消耗,当消耗到一定程度后对机体的抗炎能力减弱,此时 TNF- α 、IL-6 等炎症因子不断加重炎症反应而促使恶性肿瘤进展,同时对 STAT3/SNAIL 信号通路的影响作用减弱,抑制了 EMT,加剧了恶性肿瘤的侵袭转移;(2) sB7-H3 表达上调抑制了 T 细胞活化及效应细胞因子产生,恶性肿瘤细胞逃避免疫应答而继续自由生长;(3)A/G 降低说明肿瘤微环境处于炎症状态且患者营养不良,抗癌能力下降,同时白蛋白降低不能减少抑

癌基因 Rb 磷酸化,也不能增加 p21 和 p57 的表达,导致恶性肿瘤细胞不断增殖。可见,血清 Irisin、sB7-H3、A/G 异常变化可提示恶性肿瘤疾病进展情况,早期监测可辅助判断肿瘤危险度,从而指导临床医生制订个体化治疗方案。本研究结果还发现,低水平 Irisin 或者 A/G 的 NMIBC 患者 5 年生存率降低,高水平 sB7-H3 的患者也有相似结果,表明 Irisin、sB7-H3、A/G 与 NMIBC 患者预后密切相关。COX 比例风险回归结果显示,相较于 Irisin $< 1.67 \mu\text{g/mL}$ 患者, Irisin $\geq 1.67 \mu\text{g/mL}$ 的患者死亡风险降低;相较于 A/G < 1.39 患者, A/G ≥ 1.39 的患者死亡风险降低, sB7-H3 升高的患者死亡风险增加,上述结果提示 Irisin、sB7-H3 有望成为临床改善患者预后的潜在靶点,并且通过补充白蛋白增强机体营养水平,可改善体质,提高免疫功能,增强抗肿瘤能力。

综上所述, NMIBC 患者血清 Irisin 水平和 A/G 降低, sB7-H3 水平升高,各指标水平异常变化与 TNM 分期、肿瘤分级及远处转移、淋巴结转移等肿瘤病理特征密切相关,并可提示患者不良预后。本研究为单中心研究,研究对象选择有一定偏倚,因此研究结果仍需通过多中心、前瞻性队列研究进一步验证。

参考文献

- [1] BABJUK M, BURGER M, CAPOUN O, et al. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (T_a , T_1 , and carcinoma in Situ)[J]. Eur Urol, 2022, 81(1): 75-94.
- [2] 靳英辉, 曾宪涛. 中国非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测循证临床实践指南(2018 年标准版)[J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 24(7): 516-542.
- [3] 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.
- [4] SINGH N, BABY D, RAJGURU J P, et al. Inflammation and cancer[J]. Ann Afr Med, 2019, 18(3): 121-126.
- [5] 杜杰, 张学东, 李智雄, 等. 鸢尾素在炎症疾病中的抗炎作用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(4): 499-503.
- [6] HUANG Y, HUANG Z, CAI H, et al. Evaluation of serum B7-H3 expression, ultrasound and clinical characteristics to predict the risk of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma by nomogram[J]. J Clin Lab Anal, 2023, 37(1): e24811.
- [7] FENG R, CHEN Y, LIU Y, et al. The role of B7-H3 in tumors and its potential in clinical application[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt B): 108153.
- [8] 张华锋, 夏刚, 李春荣. 根治性前列腺切除术前白蛋白/球蛋白比值对局限性前列腺癌患者预后的影响[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(8): 759-762.
- [9] 段军, 邓少华, 邓涛, 等. 血清纤维蛋白原水平及白蛋白/球蛋白比值与直肠癌患者生存预后的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(2): 334-339.
- [10] SOBIN L H, GOSPODARIWICZ M, WITTEKIND C, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union against cancer[M]. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell, 2009: 262-265.
- [11] EBLE J N, SAUTER G, EPSTEIN J I, et al. WHO classification of classification of tumour of urinary system and male genital organs[M]. Lyon: IARCC Press, 2004: 29-34.
- [12] 董建庭. 非肌层浸润性膀胱癌患者经尿道膀胱肿瘤电切术后复发的现状及其危险因素分析[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(3): 223-226.
- [13] FUJII Y. Prediction models for progression of non-muscle-invasive bladder cancer: a review[J]. Int J Urol, 2018, 25(3): 212-218.
- [14] 才让, 王永芹, 祁惠燕, 等. miR-138、miR-149 表达与非肌层浸润性膀胱癌患者临床病理特征及预后的关系[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(8): 1552-1556.
- [15] TANG L, TONG Y, ZHANG F, et al. The association of circulating irisin with metabolic risk factors in Chinese adults: a cross-sectional community-based study[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1): 147.
- [16] 张德国, 谭雪莹, 史光军. 鸢尾素在肿瘤中作用的研究进展[J]. 肿瘤, 2017, 37(5): 524-529.
- [17] GANNON N P, VAUGHAN R A, GARCIA-SMITH R, et al. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro[J]. Int J Cancer, 2015, 136(4): E197-E202.
- [18] TAKEN K, ASLAN R, ERYILMAZ R, et al. Serum irisin is a novel biomarker for bladder cancer detection[J]. Int Urol Nephrol, 2022, 54(1): 55-61.
- [19] 金正宇. 负性共刺激分子 B7-H1、B7-H3 及 B7-H4 在胆囊癌中表达的临床意义及其免疫调节作用初步分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [20] CHEN C, SHEN Y, QU Q X, et al. Induced expression of B7-H3 on the lung cancer cells and macrophages suppresses T-cell mediating anti-tumor immune response[J]. Exp Cell Res, 2013, 319(1): 96-102.
- [21] BONK S, TASDELEN P, KLUTH M, et al. High B7-H3 expression is linked to increased risk of prostate cancer progression[J]. Pathol Int, 2020, 70(10): 733-742.
- [22] ZHANG T, JIANG B, ZOU S T, et al. Overexpression of B7-H3 augments anti-apoptosis of colorectal cancer cells by Jak2-STAT3[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(6): 1804-1813.
- [23] KANG F B, WANG L, JIA H C, et al. Correction to: B7-H3 promotes aggression and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting epithelial-to-mesenchymal transition via JAK2/STAT3/Slug signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 570.

(下转第 2348 页)

- cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:14.
- [2] DIAO Y, LI Y, WANG Z, et al. SF3B4 promotes ovarian cancer progression by regulating alternative splicing of RAD52[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2):179.
- [3] ZHOU W, MA N, JIANG H, et al. SF3B4 is decreased in pancreatic cancer and inhibits the growth and migration of cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): 1010428-317695913.
- [4] CHEN C, CUI S, LI W, et al. Ingenuity pathway analysis of human facet joint tissues: insight into facet joint osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4):2997-3008.
- [5] YAN L, YANG X, YANG X, et al. The role of splicing factor SF3B4 in congenital diseases and tumors[J]. *Discov Med*, 2021, 32(167):123-132.
- [6] BERNIER F P, CALUSERIU O, NG S, et al. Haploinsufficiency of SF3B4, a component of the pre-mRNA spliceosomal complex, causes Nager syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90(5):925-933.
- [7] TERADA Y, YASUDA Y. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces G₂ checkpoint activation by interacting with the splicing factor SAP145[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(21):8149-8158.
- [8] WANG S F, HUANG K H, TSENG W C, et al. DNA-JA3/Tid1 is required for mitochondrial DNA maintenance and regulates migration and invasion of human gastric cancer cells[J]. *Cancers*, 2020, 12(11):3463.
- [9] SHOSHAN-BARMATZ V, KRELIN Y, SHTEINFER-KUZMINE A, et al. Voltage-dependent anion channel 1 as an emerging drug target for novel anti-cancer therapeutics[J]. *Front Oncol*, 2017, 7:154.
- [10] SHOSHAN-BARMATZ V, SHTEINFER-KUZMINE A, VERMA A. VDAC1 at the intersection of cell metabolism, apoptosis, and diseases[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11):1485.
- [11] CAMARA A K S, ZHOU Y, WEN P C, et al. Mitochondrial VDAC1: a key gatekeeper as potential therapeutic target[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:460.
- [12] 施锦涛, 沈纹君, 张静霞. FoxO3a 在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2021, 42(17): 1518-1521.
- [13] DING D, AO X, LI M, et al. FOXO3a-dependent Parkin regulates the development of gastric cancer by targeting ATP-binding cassette transporter E1[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4):2740-2755.
- [14] YU S, YU Y, ZHANG W, et al. FOXO3a promotes gastric cancer cell migration and invasion through the induction of cathepsin L[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):34773-34784.
- [15] YOON J H, HER S, KIM M, et al. The expression of damage-regulated autophagy modulator 2 (DRAM2) contributes to autophagy induction[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(2):1087-1093.
- [16] ZANG Y, ZHU L, LI T, et al. EI24 Suppresses tumorigenesis in pancreatic cancer via regulating c-Myc[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018:2626545.
- [17] HANG J, LAU S Y, YIN R, et al. The role of phosphoprotein phosphatases catalytic subunit genes in pancreatic cancer[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(1):BSR20203282.
- [18] NOLZE A, KOHLER C, RUHS S, et al. Calcineurin (PPP3CB) regulates angiotensin II-dependent vascular remodelling by potentiating EGFR signalling in mice [J]. *Acta physiol (Oxford, England)*, 2021, 233(3): e13715.

(收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-06-16)

(上接第 2342 页)

- [24] QUHAL F, PRADERE B, LAUKHTINA E, et al. Prognostic value of albumin to globulin ratio in non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *World J Urol*, 2021, 39(9): 3345-3352.
- [25] DURAN-GÜELL M, FLORES-COSTA R, CASULLERAS M, et al. Albumin protects the liver from tumor necrosis factor α -induced immunopathology[J]. *FASEB J*, 2021, 35(2):e21365.
- [26] OH J S, PARK D J, BYEON K H, et al. Decrease of pre-operative serum albumin-to-globulin ratio as a prognostic indicator after radical cystectomy in patients with urothelial bladder cancer[J]. *Urol J*, 2021, 18(1):66-73.
- [27] 李生平, 周业江. 手术前后白蛋白与球蛋白比值变化对结肠癌预后的评估价值[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(5): 783-788.
- [28] 庞振文, 郭鹏, 何东生, 等. 术前白蛋白与球蛋白比值对喉鳞状细胞癌患者预后的评估价值[J]. *中国癌症防治杂志*, 2019, 11(5):407-411.
- [29] ESAWY M M, ABDEL-SAMD K M. The diagnostic and prognostic roles of serum irisin in bladder cancer[J]. *Curr Probl Cancer*, 2020, 44(4):100529.
- [30] AZUMA T, SATO Y, OHNO T, et al. Serum soluble B7-H3 is a prognostic marker for patients with non-muscle-invasive bladder cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243379.
- [31] 张景波, 韩博, 安瑞华. 术前白蛋白/球蛋白比值在非肌层浸润性膀胱癌患者预后评估中的价值[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2019, 24(4):275-279.

(收稿日期:2023-03-27 修回日期:2023-06-19)