

膀胱尿路上皮癌预后相关甲基化相关基因的筛选与预后模型构建



路惠茹¹, 耿辉², 梁亮¹, 张倩¹, 李磊¹, 殷锋彦³, 罗晓辉³, 吕军⁴, 李涛³

1. 西安交通大学第一附属医院泌尿外科 (西安 710061)
2. 西安交通大学第一附属医院健康医学科 (西安 710061)
3. 宝鸡市中心医院泌尿外科 (陕西宝鸡 721008)
4. 暨南大学附属第一医院临床研究部 (广州 510630)

【摘要】目的 筛选膀胱尿路上皮癌 (bladder urothelial carcinoma, BLCA) 预后相关甲基化相关基因, 并探讨其在 BLCA 预后中的价值。方法 从 TCGA 数据库下载 BLCA 项目的样本数据, GeneCards 数据库获取相关评分大于 5 的甲基化相关基因。使用 Lasso 回归筛选确定预后相关基因。GO 及 KEGG 富集分析用于探索预后基因的功能和参与通路, Cox 回归分析确定具有潜在预后价值的基因, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线及曲线下面积 (AUC) 对预后模型进行评估。结果 共获得 411 例带有临床样本的数据和 206 个甲基化相关基因。Lasso 回归筛选出 11 种 (*VHL*、*THBS1*、*SMYD2*、*RARB*、*PRMT6*、*MYC*、*IGF2*、*ICMT*、*EGFR*、*DLEC1*、*CARM1*) 具有显著预后价值的甲基化相关基因。富集分析显示, 其主要参与补体与凝血级联、神经活性配体-受体相互作用和酪氨酸代谢通路。多因素 Cox 回归分析结果表明, 肿瘤浸润 [HR=2.556, 95%CI (1.190, 5.491)] 及 *IGF2* 高表达 [HR=3.088, 95%CI (1.348, 7.075)] 与 BLCA 预后不良相关, *VHL* 高表达 [HR=0.358, 95%CI (0.151, 0.845)] 与 BLCA 预后改善相关, ROC 分析显示, 1 年、3 年和 5 年总生存期 AUC 值分别为 0.773、0.719 和 0.725, 表明预后模型预测性能较好。结论 本研究筛选了 11 种有显著预后价值的甲基化相关基因, 肿瘤浸润、*IGF2* 高表达、*VHL* 高表达可能与 BLCA 预后相关。

【关键词】膀胱尿路上皮癌; 甲基化相关基因; TCGA; GeneCards; 预后

【中图分类号】R 737.14 **【文献标识码】**A

Screening of methylation-related genes and construction of prognostic model in bladder urothelial carcinoma

LU Huiru¹, GENG Hui², LIANG Liang¹, ZHANG Qian¹, LI Lei¹, YIN Fengyan³, LUO Xiaohui³, LYU Jun⁴, LI Tao³

1. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
2. Physical Examination Center, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
3. Department of Urology, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, Shaanxi Province, China
4. Department of Clinical Research, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: LI Tao, Email: Litaoyikang@126.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202406024

基金项目: 陕西省社会发展领域一般项目 (2024SF-YBXM-097)

通信作者: 李涛, 副主任医师, Email: Litaoyikang@126.com

【Abstract】Objective To screen for prognostic methylation-related genes in bladder urothelial carcinoma (BLCA) and explore their value in the prognosis of BLCA. **Methods** Download the sample data of the BLCA project from the TCGA database, obtain the methylation-related genes with a correlation score greater than 5 from the GeneCards database. Prognostic genes were identified using Lasso regression screening. GO and KEGG enrichment analysis were used to explore the functions and pathways involved in prognostic genes, and Cox regression analysis was used to identify genes with potential prognostic value. Receiver operator characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) was used to evaluate the prognostic model. **Results** A total of 411 data with clinical samples and 206 methylation-related genes were obtained. 11 methylation-related genes with significant prognostic value were screened out, including *VHL*, *THBS1*, *SMYD2*, *RARB*, *PRMT6*, *MYC*, *IGF2*, *ICMT*, *EGFR*, *DLEC1* and *CARM1*. Enrichment analysis showed that these genes were mainly involved in pathways such as complement and coagulation cascades, neuroactive ligand-receptor interactions, and tyrosine metabolism pathways. The results of the multivariate Cox regression analysis indicate that tumor invasion [HR=2.556, 95%CI(1.190, 5.491)] and high *IGF2* expression [HR=3.088, 95%CI(1.348, 7.075)] were associated with poor prognosis in BLCA, whereas high *VHL* expression [HR=0.358, 95%CI(0.151, 0.845)] was a protective factor for BLCA. The ROC analysis showed that the AUC for overall survival at 1, 3, and 5 years were 0.733, 0.719, and 0.725 respectively, indicating that the prognostic model had good predictive performance. **Conclusion** This study identified 11 methylation-related genes, tumour infiltration, high *IGF2* expression, and high *VHL* expression may be associated with BLCA prognosis.

【Keywords】 Bladder urothelial carcinoma; Methylation-related genes; TCGA; GeneCards; Prognostic

膀胱尿路上皮癌 (bladder urothelial carcinoma, BLCA) 是一种泌尿系统常见的侵袭性恶性肿瘤, 约占尿路恶性肿瘤的 91.4%^[1], 且预后差, 复发率高, 5 年生存率低于 15%^[2-3]。目前的治疗方式, 包括手术干预、化疗和免疫治疗, 往往受到肿瘤复发和治疗耐药性等问题的限制导致预后较差。目前仍主要依赖膀胱镜和组织病理学检查进行诊断, 无法为疾病快速进展的高风险患者提供及时干预, 影响预后效果^[4]。因此, 迫切需要新的预后生物标志物和治疗靶点改善临床结果。DNA 甲基化是一种重要的表观遗传修饰, 在基因表达调控中起着关键作用。异常甲基化模式被发现与包括膀胱癌在内的多种癌症的发病密切相关, 例如, 肿瘤抑制基因的高甲基化可导致其沉默和随后的肿瘤发展, 提示发挥基因表达调控重要作用的甲基化相关基因有望成为癌症诊断、预后和治疗反应的潜在生物标志物^[5-6]。尽管 DNA 甲基化在癌症中的作用方面取得了进展, 但现有的 BLCA 预后模型主要关注临床和病理特征, 忽视了可提高预测准确性的分子特征, 且结合临床数据的甲基化分子预测模型在常规临床实践中的应用仍然有限^[7-8]。因此, 本文将基因甲基化谱整合到模型中, 旨在利用甲基化相关基因

特征构建 BLCA 的预后模型, 通过识别与疾病预后相关的特定甲基化模式, 基于生物信息学方法验证甲基化标志物, 以期风险分层和治疗决策提供更精细的工具, 完善临床 BLCA 患者个性化治疗计划, 改善患者的预后, 提高其生存率。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

从 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov>) 下载 BLCA 患者临床数据。纳入标准: 性别、年龄、BMI、病例分级、是否浸润等临床信息完整的患者数据。排除标准: 无临床信息的患者数据及重复出现的相同患者数据。从 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中搜索甲基化相关基因, 筛选标准: ①分类为蛋白质编码; ②相关性得分大于 5。

1.2 基因集富集分析

使用 GSEA 软件比较队列中高风险组和低风险组之间的表达谱差异, 使用 `c2.cp.kegg.v7.0.symbols` 基因集来识别潜在的通路。应用 GO 和 KEGG 富集分析探讨预后基因的功能与参与通路。

1.3 免疫浸润分析

通过 TIMER2.0 数据库 (<http://timer.cistrome>.)

org/) 进行免疫浸润分析, 探索甲基化相关基因与免疫细胞的免疫浸润丰度之间的相关性。

1.4 统计学分析

通过 R 3.1.4 软件进行统计学分析。单因素和多因素 Cox 回归分析筛选 BLCA 预后(生存/死亡)相关临床特征及甲基化相关基因。构建 Lasso 回归分析为基础的预后模型^[9], 计算最佳风险临界值, 并将患者分为高风险组和低风险组, 绘制生存曲线并比较两组间的生存差异。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)评估甲基化相关基因特征的预测性能。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 411 例 BLCA 患者, 其中男性 303 例(73.72%), 女性 108 例(26.28%); T 分期 0 期 1 例(0.24%), I 期 4 例(0.97%), II 期 119 例(28.95%), III 期 195 例(47.45%), IV 期 59 例(14.36%), 分期不明 33 例(8.03%); N 分期 0 期 238 例(57.91%), I 期 46 例(11.19%), II 期 76 例(18.49%), III 期 8 例(1.95%), 分期不明 43 例(10.46%); M 分期 0 期 199 例(48.42%), I 期 11 例(2.67%), 分期不明 201 例(48.91%);

病理分级低级别 21 例(5.11%), 高级别 387 例(94.16%), 分级不明确 3 例(0.73%); 肿瘤浸润 152 例(54.09%), 无浸润 129 例(45.91%)。

2.2 甲基化相关基因的生物功能分析

以“甲基化”作为检索词搜索 GeneCards 数据库并过滤筛选标准, 获得了具有 206 个基因的甲基化基因集。将表达谱与生存信息相结合, 并通过单因素 Cox 回归确定了 24 个(*BDNF*、*CARM1*、*CAV1*、*COMT*、*CTNNB1*、*DLEC1*、*EGFR*、*FKBP5*、*H3C7*、*H4C14*、*ICMT*、*IGF2*、*MSH6*、*MYC*、*NR3C1*、*PCDH10*、*PRMT5*、*PRMT6*、*RARB*、*SETD7*、*SFRP1*、*SMYD2*、*THBS1*、*VHL*) 具有潜在预后价值的基因, 甲基化水平如图 1 所示。

2.3 预后相关甲基化相关基因筛选

Lasso 回归分析确定了 11 个回归系数为非零的基因(图 2), 包括 *CARM1*、*DLEC1*、*ICMT*、*IGF2*、*MYC*、*PRMT6*、*RARB*、*SMYD2*、*THBS1*、*VHL*、*EGFR*。

2.4 富集分析

KEGG 富集分析的结果如图 3 所示。富集的 KEGG 途径和补体与凝血级联信号通路、神经活性配体-受体相互作用、酪氨酸代谢有关。

GO 富集分析的结果如图 4 所示。富集的 GO 途径与蛋白质甲基转移酶活性、S-腺苷甲硫氨酸

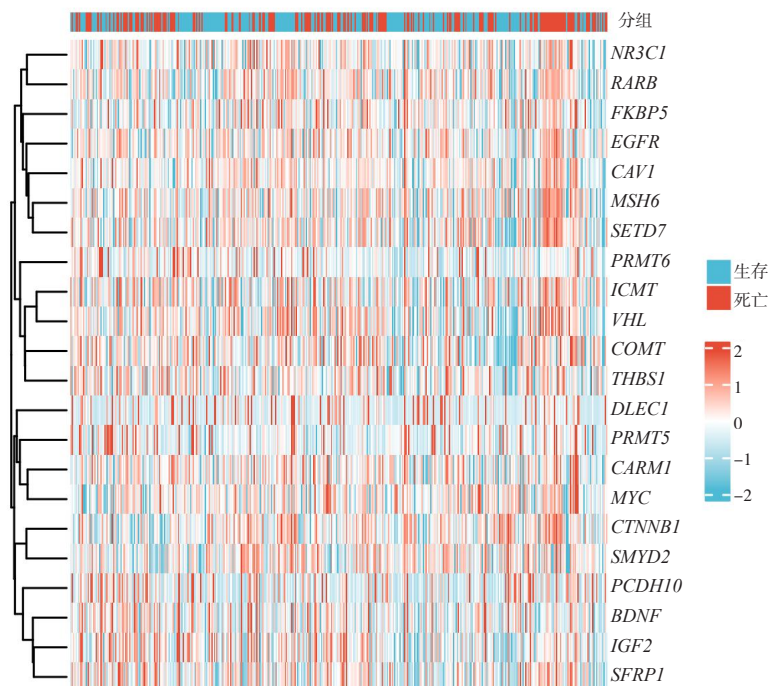


图1 甲基化水平热力图

Figure 1. Methylation level heat map

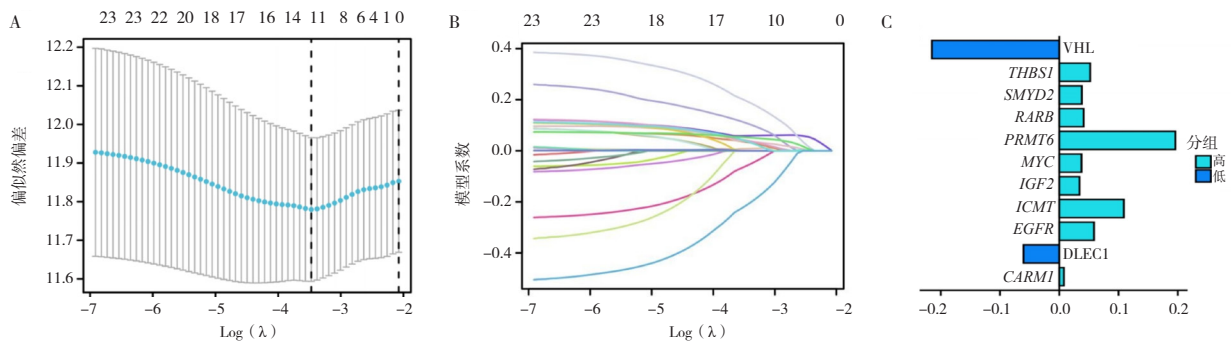


图2 Lasso回归

Figure 2. Lasso regression

注：A为二项式偏差曲线；B为模型系数图；C为基因的Lasso系数图。

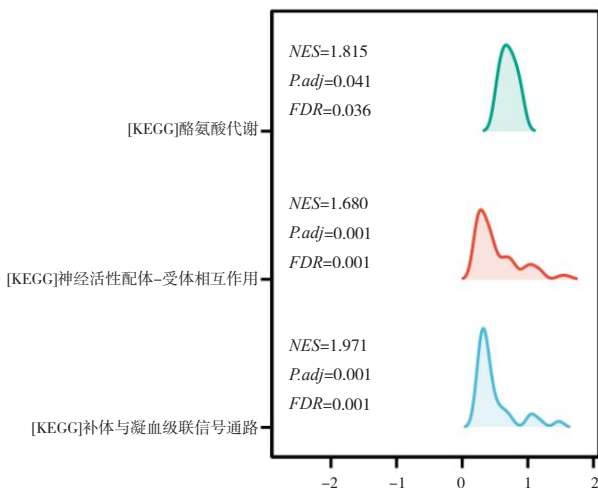


图3 KEGG富集分析图

Figure 3. KEGG enrichment analysis

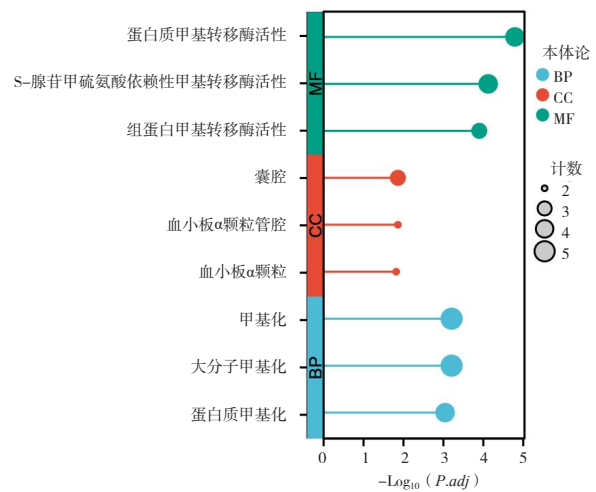


图4 GO富集分析图

Figure 4. GO enrichment analysis

依赖性甲基转移酶活性、组蛋白甲基转移酶活性、囊腔、血小板α颗粒管腔、血小板α颗粒、甲基化、大分子甲基化、蛋白质甲基化相关。

2.5 甲基化基因的预后意义

单因素 Cox 回归分析结果显示，年龄、肿瘤浸润、T 分期、N 分期、M 分期，以及 *CARMI*、*DLEC1*、*ICMT*、*IGF2*、*MYC*、*PRMT6*、*RARB*、

SMYD2、*THBS1*、*VHL*、*EGFR* 11 个甲基化基因与患者预后显著相关。多因素 Cox 回归分析结果表明肿瘤浸润[HR=2.556, 95%CI (1.190, 5.491)]及 *IGF2* 高表达[HR=3.088, 95%CI (1.348, 7.075)]与 BLCA 预后不良相关，*VHL* 高表达[HR=0.358, 95%CI (0.151, 0.845)]是 BLCA 预后的保护因素(表 1)。

表1 单因素与多因素Cox回归分析结果

Table 1. Results of univariate and multivariate Cox regression analysis

指标	单因素Cox回归分析				多因素Cox回归分析			
	β 值	HR值 (95%CI)	Wald z值	P值	β 值	HR值 (95%CI)	Wald z值	P值
性别			0.862	0.390	-			-
女		Ref.						
男	0.141	1.152 (0.835, 1.590)						
年龄 (岁)			2.449	0.018			0.884	0.351
≤70		Ref.				Ref.		
>70	0.351	1.424 (1.064, 1.906)			0.296	1.346 (0.721, 2.513)		
BMI (kg/m ²)			0.001	0.998	-			-
≤25		Ref.						
>25	0.000	1.000 (0.721, 1.386)						

续表1

指标	单因素Cox回归分析				多因素Cox回归分析			
	β 值	HR值 (95%CI)	Wald z值	P值	β 值	HR值 (95%CI)	Wald z值	P值
病理分级			1.509	0.128	-			-
低级别		Ref.						
高级别	1.085	2.960 (0.732, 11.959)						
肿瘤浸润			4.189	<0.001			2.391	0.016
否		Ref.				Ref.		
是	0.809	2.247 (1.547, 3.263)			0.938	2.556 (1.190, 5.491)		
T分期			4.040	<0.001			1.303	0.163
T1~T2		Ref.				Ref.		
T3~T4	0.769	2.157 (1.485, 3.132)			0.626	1.871 (0.776, 4.510)		
N分期			5.136	<0.001			0.064	0.960
N0~N1		Ref.				Ref.		
N2~N3	0.801	2.228 (1.605, 3.093)			0.022	1.022 (0.439, 2.380)		
M分期			3.156	0.002			0.915	0.281
M0		Ref.				Ref.		
M1	1.135	3.112 (1.491, 6.493)			0.783	2.188 (0.528, 9.073)		
CARM1			2.571	0.004			-0.223	0.838
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	0.431	1.539 (1.146, 2.068)			-0.087	0.917 (0.399, 2.108)		
DLEC1			-2.995	0.001			0.612	0.381
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	-0.482	0.617 (0.459, 0.829)			0.330	1.391 (0.664, 2.915)		
EGFR			3.069	0.001			-1.436	0.357
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	0.496	1.643 (1.222, 2.211)			-0.439	0.645 (0.254, 1.638)		
ICMT			2.339	0.009			0.452	0.749
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	0.396	1.485 (1.104, 1.997)			0.135	1.144 (0.503, 2.603)		
IGF2			2.687	0.004			2.513	0.008
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	0.435	1.545 (1.149, 2.077)			1.128	3.088 (1.348, 7.075)		
MYC			2.818	0.002			1.422	0.129
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	0.458	1.581 (1.176, 2.126)			0.592	1.808 (0.841, 3.887)		
PRMT6			2.285	0.015			0.734	0.543
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	0.365	1.440 (1.072, 1.933)			0.212	1.236 (0.624, 2.448)		
RARB			2.208	0.019			0.659	0.342
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	0.354	1.425 (1.061, 1.914)			0.312	1.367 (0.717, 2.606)		
SMYD2			2.015	0.039			1.147	0.182
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	0.310	1.364 (1.016, 1.831)			0.472	1.604 (0.801, 3.211)		
THBS1			2.372	0.008			0.250	0.762
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	0.403	1.496 (1.113, 2.012)			0.120	1.129 (0.514, 2.482)		
VHL			-2.678	0.005			-2.336	0.019
低表达		Ref.				Ref.		
高表达	-0.422	0.656 (0.489, 0.881)			-1.030	0.358 (0.151, 0.845)		

注：BMI.体重指数。

2.6 免疫浸润分析

通过TIMER2.0数据库的免疫浸润分析显示,包括CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、调节性T细胞和巨噬细胞在内的免疫细胞类型与鉴定的甲基化相关基因的表达显著相关(图5)。

2.7 预后模型的评估

通过R语言的survminer包计算回归模型

的最佳风险临界值为1.448,将患者分为高风险组和低风险组。生存分析显示,在TCGA队列中,高危患者的总生存期显著低于低风险患者[HR=2.04, 95%CI(1.50, 2.76)](图6-A)。1年、3年和5年总生存期的AUC值分别为0.773、0.719和0.725,表明Lasso模型具有良好的可预测性(图6-B)。

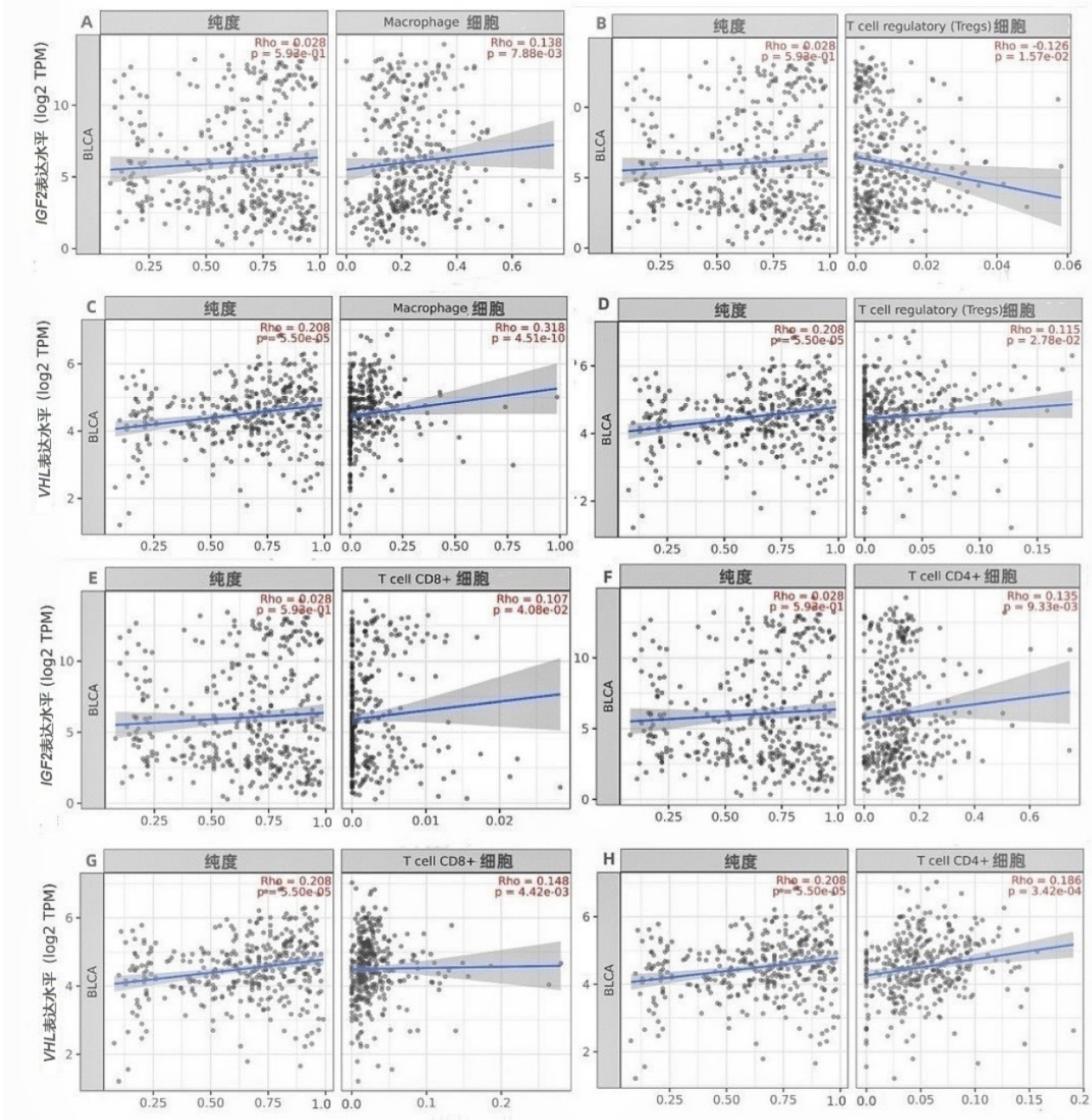


图5 免疫浸润图

Figure 5. Immune infiltration

注: A为IGF2与巨噬细胞的免疫相关性; B为IGF2与调节性T细胞的免疫相关性; C为VHL与巨噬细胞的免疫相关性; D为VHL与调节性T细胞的免疫相关性; E为IGF2与CD8⁺T细胞的免疫相关性; F为IGF2与CD4⁺T细胞的免疫相关性; G为VHL与CD8⁺T细胞细胞的免疫相关性; H为VHL与CD4⁺T细胞细胞的免疫相关性。

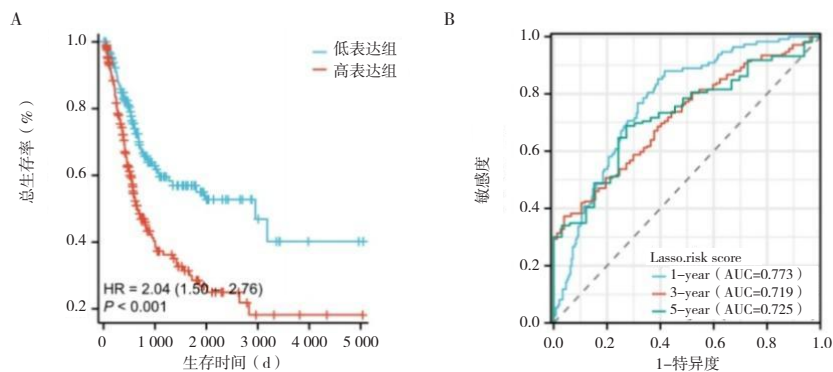


图6 KM曲线和ROC分析曲线

Figure 6. KM curve and ROC analysis curve

注：A为高风险组和低风险组的生存曲线；B为预后相关风险模型的1、3、5年ROC分析曲线。

3 讨论

富集分析显示，甲基化相关基因和补体与凝血级联通路、神经活性配体-受体相互作用通路以及酪氨酸代谢通路显著相关。这些通路在肿瘤的发生、发展和预后中可能发挥重要作用。补体和凝血级联反应是免疫反应和止血的关键组成部分，在炎症和组织修复过程中发挥着关键作用^[10]。这种途径的失调与包括BLCA在内的多种肿瘤进展和转移密切相关^[11]。神经活性配体-受体相互作用途径涉及神经元与其他细胞类型之间通过神经递质及其受体进行交流，从而影响癌症细胞的增殖、迁移和侵袭^[12]。这种途径的富集表明甲基化相关基因可能通过调节神经活性信号机制来影响膀胱癌的进展。此外，酪氨酸代谢对多种生物活性分子的产生至关重要，包括神经递质和激素，它们可以影响细胞信号传导和代谢过程^[13]。酪氨酸代谢的改变与癌症的发展和进展有关，表明甲基化相关基因可能通过代谢重编程影响癌症^[14]。这些通路的识别强调了甲基化相关改变可能驱动膀胱癌发病机制并影响患者预后的潜在机制。

多因素Cox回归分析结果显示，肿瘤浸润、*IGF2*高表达与BLCA患者预后不良相关，*VHL*高表达与预后改善相关。肿瘤组织的浸润性生长模式是指肿瘤细胞通过侵袭周围组织，形成不规则的肿瘤边界。在膀胱癌中，肿瘤的浸润性生长模式与肿瘤的分期、转移及患者生存期显著相关，因此，肿瘤的浸润深度是膀胱癌预后评估的重要因素^[15-17]。此外，肿瘤浸润性生长及晚期TNM分期与基因甲基化水平升高密切相关，此类患者常伴随生存率下降、复发风险增加，提示在肿瘤

浸润患者中DNA甲基化可能作为独立不良预后因素参与疾病进展^[18-20]。*IGF2*启动子区的低甲基化可能导致其转录活性增强，与IGF-1R结合后激活PI3K-AKT和MAPK通路，促进肿瘤细胞周期进展^[21]，*IGF2*通过上调BCL-2家族蛋白抑制凋亡，增强肿瘤细胞存活，缩短患者生存期，导致预后不良^[22]。已有研究发现，*VHL*基因作为肿瘤抑制基因，通过泛素化降解HIF-1 α （缺氧诱导因子），抑制血管生成、糖酵解和细胞增殖^[23]。*VHL*基因启动子区高甲基化可导致其转录沉默，降低*VHL*基因表达，使其丧失对*VHL*通路的调控能力，导致HIF的异常积累，从而促进肿瘤细胞的增殖和转移，影响患者的预后^[24]。

免疫细胞浸润分析结果显示包括CD8⁺T细胞、调节性T细胞和巨噬细胞在内的免疫细胞与鉴定的甲基化相关基因的表达显著相关。CD8⁺T细胞对肿瘤细胞具有细胞毒性，其存在通常与各种癌症的更好预后有关^[25]。相反，调节性T细胞可以抑制抗肿瘤免疫反应，可能导致较差的预后结果^[26]。肿瘤相关巨噬细胞则根据其极化状态，可表现出促肿瘤或抗肿瘤的特性^[27]。甲基化相关基因与免疫细胞浸润之间的相关性表明，这些基因可能调节肿瘤免疫微环境，从而影响患者的预后^[28]。此外，与补体和凝血级联相关途径的富集，以及神经活性配体-受体的相互作用，进一步支持了这些基因在肿瘤微环境中调节免疫反应的作用。

本研究也存在一定的局限性。研究样本量相对较小，可能影响结果的稳定性和泛化能力；研究基于回顾性数据，可能存在选择偏倚和混杂因素的影响，未来仍需在更大规模的多中心队列中

验证这些甲基化基因的预后价值。本研究主要关注甲基化基因与预后的相关性，但未深入探讨其具体的分子机制，需通过功能实验（如基因敲除或过表达）进一步验证这些基因在膀胱癌发生和发展中的作用。

综上所述，本研究筛选了 11 个与 BLCA 预后显著相关的甲基化相关基因，并建立了预后模型，肿瘤浸润以及甲基化基因 *IGF2*、*VHL* 是与 BLCA 患者预后相关的独立预测因子。

伦理声明：不适用

作者贡献：研究构思与设计：路惠茹、李磊、殷锋彦、罗晓辉、吕军、李涛；论文撰写：路惠茹、耿辉；数据采集与分析、论文修订：耿辉、梁亮、张倩；经费支持、研究指导：吕军、李涛

数据获取：本研究中使用的（或）分析的数据可在<https://portal.gdc.cancer.gov>、<https://www.genecards.org>获取

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

- 王猛, 滕晓东. 肌层浸润性膀胱癌的分型研究进展 [J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(6): 439-442. [Wang M, Teng XD. Progress in molecular typing of myometrial invasive bladder cancer[J]. Chinese Journal of Pathology, 2017, 46(6): 439-442.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.06.022.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Alfred Witjes J, Lebre T, Compérat EM, et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer[J]. Eur Urol, 2017, 71(3): 462-475. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020.
- Bratu O, Marcu D, Anghel R, et al. Tumoral markers in bladder cancer (Review)[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1): 773. DOI: 10.3892/etm.2021.10205.
- Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome—biological and translational implications[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(10): 726-734. DOI: 10.1038/nrc3130.
- Zhu H, Wang G, Qian J. Transcription factors as readers and effectors of DNA methylation[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(9): 551-565. DOI: 10.1038/nrg.2016.83.
- Feinberg AP, Koldobskiy MA, Göndör A. Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression[J]. Nat Rev Genet, 2016, 17(5): 284-299. DOI: 10.1038/nrg.2016.13.
- Song YZ, Li X, Li W, et al. Integrated genomic analysis for prediction of survival for patients with liver cancer using The Cancer Genome Atlas[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(28): 3145-3154. DOI: 10.3748/wjg.v24.i28.3145.
- Breen MS, Dobbyn A, Li Q, et al. Global landscape and genetic regulation of RNA editing in cortical samples from individuals with schizophrenia[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(9): 1402-1412. DOI: 10.1038/s41593-019-0463-7.
- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis[J]. Nature Immunol, 2010, 11(9): 785-797. DOI: 10.1038/ni.1923.
- Afshar-Kharghan V. The role of the complement system in cancer[J]. J Clin Invest, 2017, 127(3): 780-789. DOI: 10.1172/JCI90962.
- Schuller HM. Neurotransmission and cancer: implications for prevention and therapy[J]. Anticancer Drugs, 2008, 19(7): 655-671. DOI: 10.1097/CAD.0b013e3283025b58.
- Sun L, Zhang L, Chen J, et al. Activation of tyrosine metabolism in CD13⁺ cancer stem cells drives relapse in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res Treat, 2020, 52(2): 604-621. DOI: 10.4143/crt.2019.444.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- 汪洋, 李志鹏, 王可兵. 上尿路尿路上皮癌术后预防性膀胱灌注化疗的研究进展 [J]. 中华腔镜泌尿外科杂志 (电子版), 2023, 17(6): 649-652. [Wang Y, Li ZP, Wang KB. Research progress on preventive intravesical chemotherapy after surgery for upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. Chinese Journal of Endourology (Electronic Edition), 2023, 17(6): 649-652.] DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2023.06.020.
- 余俊豪, 麻立. 经腹全腹腔镜上尿路尿路上皮癌根治术在临床中的应用 [J]. 中华腔镜泌尿外科杂志 (电子版), 2023, 17(5): 529-532. [Yu JH, Ma L. Clinical application of total transabdominal laparoscopic radical resection of upper urinary tract urothelial carcinoma[J]. Chinese Journal of Endourology (Electronic Edition), 2023, 17(5): 529-532.] DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2023.05.021.
- 郑铎, 尚攀峰, 刘隽垚, 等. 上尿路尿路上皮癌患者根治性肾输尿管切除术后膀胱内复发危险因素的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(3): 305-313. [Zheng D, Shang PF, Liu JY, et al. Risk factors for intravesical recurrence after radical nephroureterectomy of upper tract urothelial carcinoma: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2018, 18(3): 305-313.] DOI: 10.7507/1672-2531.201710121.
- 江骏斌, 陈征, 卓育敏. DNMT1 在前列腺癌中相关研究进展 [J]. 中华腔镜泌尿外科杂志 (电子版), 2020, 14(6): 485-488. [Jiang JB, Chen Z, Zhuo YM. Research progress on DNMT1 in prostate cancer[J]. Chinese Journal of Endourology (Electronic Edition), 2020, 14(6): 485-488.] DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2020.06.020.
- 颜春晖, 游三丽, 徐勤, 等. 冠心病患者 ABCG1、ANGPTL2

- 启动子区甲基化与心力衰竭发生的关系研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(2): 180–184. [Yan CH, You SL, Xu Q, et al. Relationship between promoter methylation of ABCG1 and ANGPTL2 and heart failure in patients with coronary heart disease[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2024, 16(2): 180–184.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2024.02.12](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2024.02.12).
- 20 陈佳琪, 刘婉莹, 杨帆, 等. EZH2 小分子抑制剂抗消化道肿瘤的研究进展 [J]. 药学前沿, 2020, 23(8): 1615–1620. [Chen JQ, Liu WY, Yang F, et al. Research progress in EZH2 small molecule inhibitor in the treatment of gastrointestinal cancer[J]. Frontiers in Pharmaceutical Sciences, 2020, 23(8): 1615–1620.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2020.08.035](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2020.08.035).
- 21 Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(3): 159–169. DOI: [10.1038/nrc3215](https://doi.org/10.1038/nrc3215).
- 22 Werner H, Bruchim I. The insulin-like growth factor-I receptor as an oncogene[J]. Arch Physiol Biochem, 2009, 115(2): 58–71. DOI: [10.1080/13813450902783106](https://doi.org/10.1080/13813450902783106).
- 23 Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(11): 865–873. DOI: [10.1038/nrc2502](https://doi.org/10.1038/nrc2502).
- 24 Badoiu SC, Greabu M, Miricescu D, et al. PI3K/AKT/mTOR dysregulation and reprogramming metabolic pathways in renal cancer: crosstalk with the VHL/HIF axis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 8391. DOI: [10.3390/ijms24098391](https://doi.org/10.3390/ijms24098391).
- 25 Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 298–306. DOI: [10.1038/nrc3245](https://doi.org/10.1038/nrc3245).
- 26 Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression—implications for anticancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(6): 356–371. DOI: [10.1038/s41571-019-0175-7](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0175-7).
- 27 Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J]. Cell, 2010, 141(1): 39–51. DOI: [10.1016/j.cell.2010.03.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.014).
- 28 史振祥, 吴洒, 蔡伟松, 等. MTHFD2 与头颈部鳞状细胞癌的肿瘤微环境相关性 [J]. 医学新知, 2024, 34(3): 291–300. [Shi ZX, Wu S, Cai WS, et al. The correlation between MTHFD2 and the tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(3): 291–300.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202306014](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202306014).

收稿日期: 2024 年 06 月 06 日 修回日期: 2024 年 08 月 15 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 路惠茹, 耿辉, 梁亮, 等. 膀胱尿路上皮癌预后相关甲基化相关基因的筛选与预后模型构建[J]. 医学新知, 2025, 35(3): 319–327. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406024](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406024).

Lu HR, Geng H, Liang L, et al. Screening of methylation-related genes and construction of prognostic model in bladder urothelial carcinoma[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(3): 319–327. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406024](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406024).