

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.14.036

肌层浸润性膀胱癌组织 KMT2D、MCM6 与临床病理特征和预后的关系 *

王思成 陈浩龙 冯 超 邓 飞 贾 斌

(长治医学院附属和平医院泌尿外科 山西 长治 046000)

摘要 目的:探讨肌层浸润性膀胱癌(MIBC)组织赖氨酸甲基转移酶 2D(KMT2D)、微小染色体维持蛋白 6(MCM6)与临床病理特征和预后的关系。**方法:**选择 2017 年 5 月至 2019 年 10 月长治医学院附属和平医院行手术治疗的 MIBC 患者 96 例,应用逆转录-实时定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测癌组织及癌旁正常组织 KMT2D 信使核糖核酸(mRNA)、MCM6 mRNA 表达,分析 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达与 MIBC 患者临床病理特征的关系,应用 Pearson 相关分析法分析 MIBC 患者癌组织 KMT2D mRNA 及 MCM6 mRNA 表达的相关性。随访 3 年,比较死亡 MIBC 患者与存活 MIBC 患者癌组织 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达,并应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达分组 MIBC 患者预后情况。**结果:**MIBC 癌组织中 KMT2D mRNA 表达水平显著低于癌旁组织,MCM6 mRNA 表达水平显著高于癌旁组织($P<0.05$)。MIBC 患者癌组织中 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达与侵犯输尿管、淋巴结转移、TNM 分期显著相关($P<0.05$),且两者表达呈负相关($P<0.05$)。至随访截止,MIBC 患者死亡 45 例,死亡组患者癌组织中 KMT2D mRNA 表达水平显著低于存活组、MCM6 mRNA 表达水平显著高于存活组($P<0.05$)。生存曲线结果显示 KMT2D mRNA 高表达组 3 年生存率显著高于 KMT2D mRNA 低表达组;MCM6 mRNA 低表达组 3 年生存率显著高于 MCM6 mRNA 高表达组($P<0.05$)。**结论:**MIBC 癌组织中 KMT2D 低表达、MCM6 高表达,与 MIBC 侵犯输尿管、淋巴结转移、TNM 分期及患者预后不良有关。

关键词:肌层浸润性膀胱癌;KMT2D;MCM6;临床病理特征;预后

中图分类号:R737.14 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)14-2786-05

Relationship between KMT2D, MCM6 and Clinicopathologic Features and Prognosis in the Tissue of Muscular Invasive Bladder Cancer*

WANG Si-cheng, CHEN Hao-long, FENG Chao, DENG Fei, JIA Bin

(Department of Urology Surgery, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi, 046000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between lysine (K)-specific methyltransferase 2D (KMT2D), minichromosome maintenance protein 6 (MCM6) and clinicopathologic features and prognosis in the tissue of muscular invasive bladder cancer (MIBC). **Methods:** 96 patients with MIBC who underwent surgical treatment in Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College from May 2017 to October 2019 were selected. The expression of KMT2D messenger RNA (mRNA) and MCM6 mRNA in cancer tissue and normal paracancer tissue were detected by reverse transcription-real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). The relationship between the expressions of KMT2D mRNA and MCM6 mRNA and the clinicopathological features of patients with MIBC were analyzed. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the expressions of KMT2D mRNA and MCM6 mRNA in cancer tissue of patients with MIBC. After a 3-year follow-up, the expressions of KMT2D mRNA and MCM6 mRNA in cancer tissue of dead patients and surviving patients with MIBC were compared, and Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the prognosis of patients with MIBC and with different expressions of KMT2D mRNA and MCM6 mRNA. **Results:** The expression level of KMT2D mRNA in the MIBC cancer tissue was significantly lower than that in the paracancer tissue, and the expression level of MCM6 mRNA was significantly higher than that in the paracancer tissue ($P<0.05$). The expressions of KMT2D mRNA and MCM6 mRNA in the cancer tissue of patients with MIBC were significantly correlated with invasion of ureter, lymph node metastasis and TNM stage ($P<0.05$), and the expressions of both were negatively correlated ($P<0.05$). By the end of follow-up, 45 patients had died. The expression level of KMT2D mRNA in the cancer tissue of the death group was significantly lower than that of the survival group, and the expression level of MCM6 mRNA was significantly higher than that of the survival group ($P<0.05$). The results of survival curve showed that the 3-year survival rate of the KMT2D mRNA high expression group was significantly higher than that of the KMT2D mRNA low expression group. The 3-year survival rate of the MCM6 mRNA low expression group was significantly higher than that of the MCM6 mRNA high expression group ($P<0.05$). **Conclusion:** The low expression of KMT2D and high expression of MCM6 in MIBC cancer tissue are related to

* 基金项目:山西省重点研发计划项目(201903D321032)

作者简介:王思成(1982-),男,硕士,主治医师,研究方向:泌尿系统肿瘤,E-mail: sicheng211@163.com

(收稿日期:2023-02-06 接受日期:2023-02-26)

MIBC invasion of ureter, lymph node metastasis, TNM stage and poor prognosis of patients.

Key words: Muscular invasive bladder cancer; KMT2D; MCM6; Clinicopathologic features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.14 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)14-2786-05

前言

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,主要起源于尿路上皮细胞,根据肿瘤浸润深度膀胱癌可以分为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(MIBC),其中 MIBC 恶性程度较高,治疗后肿瘤易出现复发,临床预后较差^[1,2]。因此研究 MIBC 患者预后的相关指标对于指导临床治疗具有重要意义。赖氨酸甲基转移酶 2D(KMT2D)是活化基因表达过程中启动子和增强子所需的二甲基转移酶,是组蛋白甲基转移酶和染色体修饰基因的重要成员^[3]。已有研究表明,在肿瘤发生、发展中会出现 KMT2D 的突变和失活^[4]。微小染色体维持蛋白 6(MCM6)是维持染色体稳定的重要蛋白,对真核生物基因组复制有重要作用^[5]。研究表明,MCM6 参与结肠癌^[6]、非小细胞肺癌^[7]的发生发展,而其过度表达也与胶质瘤预后有关^[8]。但目前 KMT2D、MCM6 与 MIBC 患者的临床病理特征和预后的关系尚不明确。基于此,本研究分析 MIBC 癌组织中 KMT2D、MCM6 与临床病理特征和预后的关系,旨在为 MIBC 的诊治及预后判断提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 5 月至 2019 年 10 月长治医学院附属和平医院行手术治疗的 MIBC 患者 96 例,纳入标准:(1)所有患者均符合膀胱癌诊断标准^[9],并接受根治性膀胱切除术治疗,经病理诊断确诊为 MIBC;(2)初次确诊,入组前未接受化疗、放

疗及肿瘤免疫治疗;(3)临床资料完整,TNM 分期均在 T2-3N0-3M0 范围内;(4)患者或家属对研究知情同意。排除标准:(1)合并其他器官系统恶性肿瘤或有恶性肿瘤病史者;(2)肿瘤无明确的固有肌层浸润者;(3)合并免疫系统疾病、感染、创伤等;(4)预计生存期 <3 个月者;(5)存在心、肺、肝及肾功能障碍及体质极度衰弱。96 例 MIBC 患者中男性 68 例、女性 28 例;年龄 40~82 岁,平均年龄(62.73±10.26)岁;吸烟史 41 例;肿瘤部位:三角区 40 例、非三角区 56 例;存在淋巴结转移 46 例;TNM 分期:II 期 43 例、III 期 53 例。本研究获得长治医学院附属和平医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 逆转录-实时定量聚合酶链式反应(qRT-PCR) 通过根治性膀胱切除术获得 MIBC 患者癌组织及癌旁正常组织(距离癌组织边缘距离 >3 cm),在低温条件下研磨,应用 Trizol[青旗(上海)生物科技发展有限公司生产]从组织中提取总 RNA,应用逆转录试剂盒[赛默飞世尔科技(中国)有限公司生产]制备互补脱氧核糖核酸(Complement deoxyribonucleic acid,cDNA),进行 KMT2D 信使核糖核酸(mRNA)、MCM6 mRNA PCR 扩增反应,PCR 反应体系:cDNA 反应底物 1.33 μL,Taq-Man 2× Universal PCR Master Mix 10.00 μL,引物 1.00 μL,dd H₂O 7.67 μL,共计 20 μL。以 U6 为内参,引物序列见表 1,PCR 反应条件分别为:95℃ 5 min,95℃ 15 s,60℃ 1 min,72℃ 30 s,共循环 42 次,每个检测指标重复 3 次实验,应用 2^{-ΔΔCT} 法计算 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 的相对表达量。

表 1 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 及内参 U6 的引物序列

Table 1 Primers sequence of KMT2D mRNA, MCM6 mRNA and reference U6

Indexes	Forward primer	Reverse primer
KMT2D mRNA	5'-TAGGGAACGGCCTCACAGAC-3'	5'-GTCAATGAACGGGCACCTC-3'
MCM6 mRNA	5'-TCAGAGCAGCGATGGAGAAAT-3'	5'-CCCAGACACAGGTAAGGGTAAA-3'
U6	5'-AACGAATGCAACCAATATGATGAC-3'	5'-CGGTGTGTGAGTCTGTAGTC-3'

1.2.2 随访及预后观察 所有 MIBC 患者于出院后进行 3 年的随访,随访方式为门诊复查或电话随访,每次随访时间间隔为 3 个月,记录患者生存情况,随访截止日期为 2022 年 10 月 31 日,随访终止事件为随访到期或患者死亡。根据 MIBC 患者预后生存情况,将其分为死亡组和存活组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以例及率表示,采用 χ^2 检验,应用 Pearson 相关分析法分析 MIBC 患者癌组织 KMT2D mRNA 及 MCM6 mRNA 表达的相关性。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并应用 Log-rank χ^2 检验,分析不同 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达分组患者生存率的差异,以 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 MIBC 癌组织与癌旁组织 KMT2D mRNA 及 MCM6 mRNA 表达水平比较

qRT-PCR 结果显示,MIBC 癌组织中 KMT2D mRNA 表达水平显著低于癌旁组织,MCM6 mRNA 表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 KMT2D mRNA 及 MCM6 mRNA 与 MIBC 患者临床病理特征的关系

以 MIBC 患者癌组织中 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达的中位数为分界标准,将 ≥ 0.76 的患者作为 KMT2D mRNA

高表达组 (n=54), <0.76 患者的 KMT2D mRNA 低表达组 (n=42); ≥ 2.21 的患者作为 MCM6 mRNA 高表达组 (n=47), < 2.21 的患者为 MCM6 mRNA 低表达组 (n=49)。经过分析, MIBC 患者癌组织中 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达与患者性别、年龄、吸烟史、肿瘤最大直径、肿瘤部位无显著相关性 ($P>0.05$), 与侵犯输尿管、淋巴结转移、TNM 分期显著相关 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 MIBC 组织与癌旁组织 KMT2D mRNA 及 MCM6 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the expression levels of KMT2D mRNA and MCM6 mRNA between MIBC tissue and paracancer tissue ($\bar{x} \pm s$)

Tissue type	n	KMT2D mRNA	MCM6 mRNA
MIBC tissue	96	0.76± 0.19	2.21± 0.77
Paracancer tissue	96	2.01± 0.51	1.03± 0.11
t		-22.504	14.864
P		0.000	0.000

表 3 KMT2D mRNA 及 MCM6 mRNA 与 MIBC 患者临床病理特征的关系 [n(%)]

Table 3 Relationship between KMT2D mRNA and MCM6 mRNA and clinicopathologic features of patients with MIBC [n(%)]

Clinicopathologic features	n	KMT2D mRNA		χ^2	P	MCM6 mRNA		χ^2	P
		High	Low			High	Low		
		expression group (n=54)	expression group (n=42)			expression group (n=47)	expression group (n=49)		
Gender				0.320	0.572			0.101	0.750
Male	68	37(68.52)	31(73.81)			34(72.34)	34(69.39)		
Female	28	17(31.48)	11(26.19)			13(27.66)	15(30.61)		
Age				0.198	0.656			0.142	0.706
<60 years	39	23(42.59)	16(38.10)			20(42.55)	19(38.78)		
≥60 years	57	31(57.41)	26(61.90)			27(57.45)	30(61.22)		
Smoking history				0.195	0.659			0.146	0.702
Yes	41	22(40.74)	19(45.24)			21(44.68)	20(40.82)		
No	55	32(59.26)	23(54.76)			26(55.32)	29(59.18)		
Maximum tumor diameter				0.198	0.656			2.896	0.089
<3 cm	39	23(42.59)	16(38.10)			15(31.91)	24(48.98)		
≥3 cm	57	31(57.41)	26(61.90)			32(68.09)	25(51.02)		
Tumor site				0.392	0.531			0.058	0.809
Triangular region	40	24(44.44)	16(38.10)			19(40.43)	21(42.86)		
Non-triangular region	56	30(55.56)	26(61.90)			28(59.57)	28(57.14)		
Invasion of ureter				8.368	0.004			7.977	0.005
Yes	21	6(11.11)	15(35.71)			16(34.04)	5(10.20)		
No	75	48(88.89)	27(64.29)			31(65.96)	44(89.80)		
Lymph node metastasis				23.917	0.000			9.343	0.002
Yes	46	14(25.93)	32(76.19)			30(63.83)	16(32.65)		
No	50	40(74.07)	10(23.81)			17(36.17)	33(67.35)		
TNM stage				28.099	0.000			8.383	0.004
II stage	43	37(68.52)	6(14.29)			14(29.79)	29(59.18)		
III stage	53	17(31.48)	36(85.71)			33(70.21)	20(40.82)		

2.3 MIBC 患者癌组织中 KMT2D mRNA 与 MCM6 mRNA 表达的相关性

Pearson 相关分析显示 MIBC 患者癌组织中 KMT2D mRNA 表达与 MCM6 mRNA 表达呈负相关($r=-0.447, P=0.016$)。

2.4 不同预后 MIBC 患者癌组织中 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达水平比较

表 4 不同预后 MIBC 患者癌组织中 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the expression levels of KMT2D mRNA and MCM6 mRNA in cancer tissue of MIBC patients with different prognosis($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	KMT2D mRNA	MCM6 mRNA
Death group	45	0.56 $\pm$ 0.09	2.78 $\pm$ 0.48
Survival group	49	0.95 $\pm$ 0.11	1.70 $\pm$ 0.31
t		-18.715	13.063
P		0.000	0.000

2.5 不同 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达水平 MIBC 患者预后分析

KMT2D mRNA 高表达组、KMT2D mRNA 低表达组 3 年生存率分别为 73.08%(38/52)、26.19%(11/42);MCM6 mRNA 高表达组、MCM6 mRNA 低表达组 3 年生存率分别为 36.96%

至随访截止,失访 2 例,予以剔除,失访率 2.08%。余 94 例 MIBC 患者死亡 45 例(死亡组),存活 49 例(存活组),总体生存率为 52.13%(49/94)。死亡组患者癌组织中 KMT2D mRNA 表达水平显著低于存活组、MCM6 mRNA 表达水平显著高于存活组($P<0.05$),见表 4。

(17/46)、66.67%(32/48)。绘制生存曲线,Kaplan-Meier 法分析显示 KMT2D mRNA 高表达组 3 年生存率显著高于 KMT2D mRNA 低表达组 (Log-rank $\chi^2=23.318, P=0.000<0.05$);MCM6 mRNA 低表达组 3 年生存率显著高于 MCM6 mRNA 高表达组 (Log-rank $\chi^2=8.031, P=0.004<0.05$)。见图 1-2。

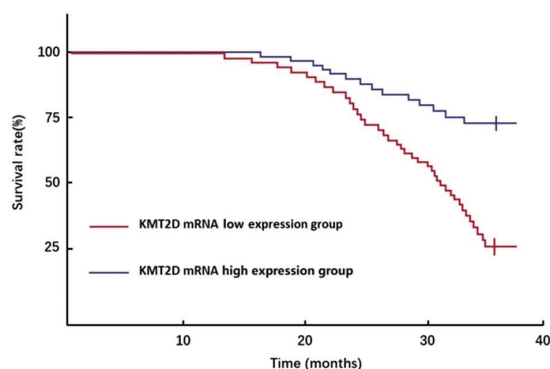


图 1 KMT2D mRNA 高表达组、KMT2D mRNA 低表达组生存曲线
Fig.1 Survival curve of KMT2D mRNA high expression group and KMT2D mRNA low expression group

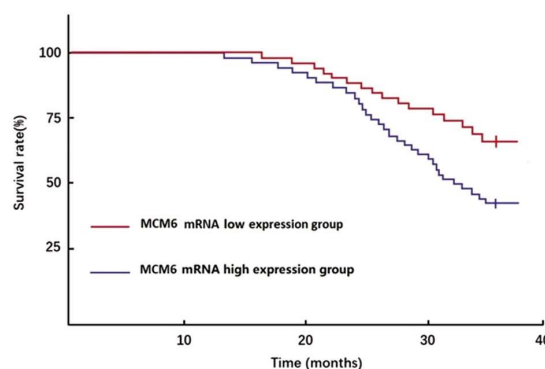


图 2 MCM6 mRNA 高表达组、MCM6 mRNA 低表达组生存曲线
Fig.2 Survival curve of MCM6 mRNA high expression group and MCM6 mRNA low expression group

3 讨论

目前临床上对于 MIBC 多采取根治性膀胱切除术治疗^[10]。从治疗效果来看,根治性膀胱切除术虽然能最大程度地降低患者肿瘤负荷,抑制肿瘤远处转移,但部分 MIBC 患者术后复发率较高,约有 15% 的患者 2 年内出现复发^[11]。目前,寻找评估 MIBC 患者预后的标志物是临床研究的热点问题。本研究探讨了 KMT2D、MCM6 在 MIBC 患者癌组织中的表达情况及其与疾病临床病理特征和预后的关系,为 MIBC 临床治疗以及患者预后的评估提供参考。

KMT2D 是组蛋白甲基转移酶和染色体修饰基因的重要成员,其表达产物可以调控基因转录及组蛋白 H3 赖氨酸 4 单甲基化,从而调节细胞增殖与分化^[12,13]。研究表明,当 KMT2D 发生突变时可以导致细胞异常增殖^[14]。Oswald F 等^[15]报道,KMT2D 还可以通过调控 Notch 通路,维持细胞内染色体稳定,当其发生突变时可以引发细胞异常有丝分裂。此外,Li W 等^[16]

报道,在胰腺癌中 KMT2D 可以介导葡萄糖和脂肪酸代谢,引起肿瘤细胞代谢重编程,进而缓解肿瘤进展;当 KMT2D 突变时可以导致肿瘤进展。Hoffmann MJ 等^[17]报道,KMT2D 也是泌尿肿瘤的关键肿瘤抑制基因。本研究结果显示,与癌旁组织相比,MIBC 癌组织中 KMT2D mRNA 表达水平降低,提示在 MIBC 发生和发展中存在 KMT2D 基因的异常表达,与 Hoffmann MJ 等^[17]报道相符,分析在 MIBC 发生、发展中存在 KMT2D 突变,并导致 KMT2D mRNA 表达水平降低,可能引发细胞有丝分裂及细胞代谢异常,进而促进 MIBC 的发生和进展^[18]。

MCM6 是 MCM 蛋白家族的重要成员,主要在维持细胞周期中起着重要的作用^[19]。研究发现,在真核生物 DNA 复制过程中 MCM6 与 MCM2-5、MCM7 形成复合物,发挥 DNA 复制启动作用,当 DNA 复制结束后 MCM 复合物从染色体上分离^[20,21]。研究表明,当 MCM6 表达异常时可以引起细胞 DNA 异常复制,细胞增殖异常^[22]。本研究中 MIBC 癌组织中存在 KMT2D

mRNA 表达增高,表明 MIBC 肿瘤细胞处于增殖状态,DNA 异常复制,引发细胞恶变^[23]。

本研究中 MIBC 癌组织中 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达与与侵犯输尿管、淋巴结转移、TNM 分期显著相关,肿瘤浸润、淋巴结转移及 TNM 分期高的患者 KMT2D mRNA 表达低,MCM6 mRNA 表达高,提示 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 可以反映疾病的侵袭和转移情况。侵犯输尿管、淋巴结转移、TNM 分期高的 MIBC 患者往往预后更差,首先侵犯输尿管、淋巴结转移、TNM 分期高的患者肿瘤已出现浸润和(或)转移,治疗上需要进行淋巴结清扫甚至扩大根治术,患者创伤较大,不利于患者术后康复;其次由于患者已出现浸润和(或)转移,肿瘤术后更易复发,因此患者预后较差^[24,25]。本研究也提示临床上可以通过对肿瘤组织 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达的检测,对肿瘤侵袭和转移进行辅助诊断。另外本研究结果也显示 MIBC 患者癌组织中 KMT2D mRNA 表达与 MCM6 mRNA 表达呈负相关,推断 KMT2D 与 MCM6 可能起到相互拮抗作用,MCM6 异常高表达及 KMT2D 突变或低表达共同促进了 MIBC 的发生和发展。

为进一步探讨 KMT2D、MCM6 在 MIBC 患者中的表达意义,本研究对患者进行了 3 年的随访,并比较了不同预后 MIBC 患者癌组织中 KMT2D mRNA、MCM6 mRNA 表达水平,结果显示死亡组患者癌组织中 KMT2D mRNA 表达水平显著低于存活组,MCM6 mRNA 表达水平显著高于存活组,表明 KMT2D、MCM6 与 MIBC 患者预后密切相关。生存曲线也显示 KMT2D mRNA 高表达组 3 年生存率显著高于 KMT2D mRNA 低表达组;MCM6 mRNA 低表达组 3 年生存率显著高于 MCM6 mRNA 高表达组。这也提示临床上对于接受根治性膀胱切除术治疗的 MIBC 患者,如存在组织中 KMT2D mRNA 低表达及 MCM6 mRNA 高表达,应予以重视,并制定合理的治疗方案,以提高患者的预后。

综上所述,MIBC 癌组织中存在 KMT2D 低表达和 MCM6 高表达,其表达与侵犯输尿管、淋巴结转移、TNM 分期有关,且 KMT2D 低表达和 MCM6 高表达的患者预后不良。

参考文献(References)

- [1] Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al. Bladder Cancer: A Review[J]. JAMA, 2020, 324(19): 1980-1991
- [2] Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines [J]. Eur Urol, 2021, 79(1): 82-104
- [3] Froimchuk E, Jang Y, Ge K. Histone H3 lysine 4 methyltransferase KMT2D[J]. Gene, 2017, 42(627): 337-342
- [4] Fagan RJ, Dingwall AK. COMPASS Ascending: Emerging clues regarding the roles of MLL3/KMT2C and MLL2/KMT2D proteins in cancer[J]. Cancer Lett, 2019, 45(458): 56-65
- [5] Forsburg SL. Eukaryotic MCM proteins: beyond replication initiation [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2004, 68(1): 109-131
- [6] 赵冬雨,郭永刚,沈宏,等.微小染色体维持蛋白 6(MCM6)在结肠癌组织中的表达及其与增殖细胞核抗原(PCNA)的相关性[J].国际生物医学工程杂志, 2022, 45(1): 41-46
- [7] 孔振兴,周军,迟剑,等. MCM6、MCM7、KIAA1522 蛋白联合检测对非小细胞肺癌诊断及预后预测的临床价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(23): 4473-4477
- [8] Cai HQ, Cheng ZJ, Zhang HP, et al. Overexpression of MCM6 predicts poor survival in patients with glioma [J]. Hum Pathol, 2018, 49(78): 182-187
- [9] 陈孝平,汪建平. 外科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 585-587
- [10] Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(5): 404-423
- [11] 郭顺利,翟保生,杨小娜,等.根治性经尿道电切术与膀胱全切术治疗中晚期膀胱癌疗效分析[J].河北医药, 2010, 32(20): 2855-2856
- [12] 阎晗,于明航.组蛋白 H3K4 甲基转移酶 KMT2D 研究进展 [J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(6): 562-565
- [13] Lee S, Ochoa E, Barwick K, et al. Comparison of methylation epigenomes in KMT2B- and KMT2D-related human disorders[J]. Epigenomics, 2022, 14(9): 537-547
- [14] Dhar SS, Lee MG. Cancer-epigenetic function of the histone methyltransferase KMT2D and therapeutic opportunities for the treatment of KMT2D-deficient tumors [J]. Oncotarget, 2021, 12(13): 1296-1308
- [15] Oswald F, Rodriguez P, Giaimo BD, et al. A phospho-dependent mechanism involving NCoR and KMT2D controls a permissive chromatin state at Notch target genes[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(10): 4703-4720
- [16] Li W, Wu L, Jia H, et al. The low-complexity domains of the KMT2D protein regulate histone monomethylation transcription to facilitate pancreatic cancer progression [J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1): 45
- [17] Hoffmann MJ, Schulz WA. Alterations of Chromatin Regulators in the Pathogenesis of Urinary Bladder Urothelial Carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(23): 6040
- [18] Lin-Shiao E, Lan Y, Coradin M, et al. KMT2D regulates p63 target enhancers to coordinate epithelial homeostasis [J]. Genes Dev, 2018, 32(2): 181-193
- [19] Wang Y, Chen H, Zhang J, et al. MCM family in gastrointestinal cancer and other malignancies: From functional characterization to clinical implication [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1874(2): 188415
- [20] Chen R, Hu B, Jiang M, et al. Bioinformatic Analysis of the Expression and Clinical Significance of the DNA Replication Regulator MCM Complex in Bladder Cancer[J]. Int J Gen Med, 2022, 15(1): 5465-5485
- [21] Liu Z, Li J, Chen J, et al. MCM family in HCC: MCM6 indicates adverse tumor features and poor outcomes and promotes S/G2 cell cycle progression[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 200
- [22] Zeng T, Guan Y, Li YK, et al. The DNA replication regulator MCM6: An emerging cancer biomarker and target [J]. Clin Chim Acta, 2021, 66(517): 92-98
- [23] Li Y, Chen X, Lu C. The interplay between DNA and histone methylation: molecular mechanisms and disease implications [J]. EMBO Rep, 2021, 22(5): e51803
- [24] 斯热努尔·艾合买提,张瑞丽,魏媛,等.肌层浸润性膀胱癌患者根治术后预后相关因素分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(17): 2995-2999
- [25] 王秋红,左书强,刘坤龙,等.肌层浸润性膀胱癌根治术患者的预后影响因素分析[J].实用癌症杂志, 2022, 37(1): 111-113