

基于 Wnt 通路探讨乌司他丁对膀胱癌细胞
上皮间质转化的影响Effects of ulinastatin on epithelial – mesenchymal transition of bladder cancer cells
based on Wnt pathway刘 芬^{1a}, 李晓石^{1b}, 张慧明^{1b}(1. 新乡市中心医院/新乡医学院 第四临床学院,
a. 病理科;b. 泌尿外科,河南 新乡 453000)LIU Fen^{1a}, LI Xiao – shi^{1b},
ZHANG Hui – ming^{1b}(1. a. Department of Pathology;
b. Department of Urology, Xinxiang
Central Hospital/The Fourth Clinical
College of Xinxiang Medical College,
Xinxiang 453000, Henan Province, China)基金项目:河南省医学科技攻关计划基金资助
项目(LHGJ20220992)作者简介:刘芬(1985 –),女,主治医师,主要从
事肿瘤临床与基础研究

通信作者:张慧明,副主任医师

MP:18336078051

E – mail:253043632@qq.com

摘要:目的 探究乌司他丁对膀胱癌 T24 细胞上皮间质转化的影响。方法 将膀胱癌 T24 细胞随机分为空白组、对照组、实验组和联合组。空白组给予正常培养,对照组给予含 $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KYA1797K 的 RPMI – 1640 培养基进行处理;实验组给予含 $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乌司他丁的 RPMI – 1640 培养基进行处理,联合组给予含 $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乌司他丁与 $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KYA1797K 的 RPMI – 1640 培养基进行处理。干预 48 h 后,用四甲基偶氮唑蓝法检测细胞的存活率,用 Transwell 实验法检测细胞的侵袭与迁移能力,用蛋白质印迹法检测上皮间质转化相关蛋白、整合位点家族成员 3α (Wnt3 α) 和 β 连环蛋白 (β – catenin) 的表达水平。结果 空白组、对照组、实验组和联合组的细胞存活率分别为 $(100.00 \pm 0.00)\%$ 、 $(73.28 \pm 6.37)\%$ 、 $(76.98 \pm 5.82)\%$ 和 $(40.36 \pm 3.21)\%$,侵袭细胞数量分别为 (66.83 ± 8.18) 、 (33.33 ± 3.27) 、 (38.67 ± 4.32) 和 (11.33 ± 1.21) 个,细胞迁移数分别为 (79.33 ± 6.38) 、 (53.00 ± 6.26) 、 (52.33 ± 3.14) 和 (28.33 ± 5.28) 个,E – 钙黏蛋白相对表达水平分别为 0.23 ± 0.08 、 0.51 ± 0.02 、 0.58 ± 0.05 和 0.82 ± 0.03 ,波形蛋白相对表达水平分别为 0.78 ± 0.03 、 0.55 ± 0.02 、 0.58 ± 0.06 和 0.27 ± 0.06 ,N – 钙黏蛋白相对表达水平分别为 0.83 ± 0.08 、 0.59 ± 0.02 、 0.62 ± 0.02 和 0.31 ± 0.09 ,Wnt3 α 蛋白相对表达水平分别为 0.85 ± 0.09 、 0.28 ± 0.13 、 0.29 ± 0.05 和 0.12 ± 0.01 , β – catenin 蛋白相对表达水平分别为 0.81 ± 0.05 、 0.25 ± 0.07 、 0.22 ± 0.03 和 0.08 ± 0.02 。实验组、对照组的上述指标分别与空白组、联合组相比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 乌司他丁能够抑制膀胱癌 T24 细胞的上皮间质转化过程,其作用机制可能与抑制 Wnt 信号通路相关。

关键词:乌司他丁;膀胱癌;存活率;侵袭;迁移;上皮间质转化

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.009

中图分类号:R979.1 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)04-0492-05

Abstract: Objective To investigate the effect of ulinastatin on epithelial – mesenchymal transition (EMT) of bladder cancer T24 cells.**Methods** Bladder cancer T24 cells were randomly divided into blank, control, experimental, combined groups. The cells in the blank group were cultured normally; and the cells in the control group were treated with RPMI – 1640 medium containing $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KYA1797K; the cells in the experimental group were treated with RPMI – 1640 medium containing $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ulinastatin and the cells in the combined group were treated with RPMI – 1640 medium containing $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ulinastatin and $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KYA1797K. The treatment time was 48 hours. The cell viability was detected by methyl thiazolyl tetrazolium

(MTT) assay. Transwell assay was used to detect the invasion and migration ability of cells. The protein expression levels of epithelial – mesenchymal transition related proteins, wingless – type MMTV integration site family 3 α (Wnt3 α) and β – catenin were detected by Western blotting. **Results** The survival rates of the blank group, control group, experimental group and combined group were (100.00 $\pm$ 0.00)%, (73.28 $\pm$ 6.37)%, (76.98 $\pm$ 5.82)% and (40.36 $\pm$ 3.21)%, respectively; the numbers of invasive cells were 66.83 $\pm$ 8.18, 33.33 $\pm$ 3.27, 38.67 $\pm$ 4.32 and 11.33 $\pm$ 1.21, respectively; the migration number were 79.33 $\pm$ 6.38, 53.00 $\pm$ 6.26, 52.33 $\pm$ 3.14 and 28.33 $\pm$ 5.28, respectively; the relative expression levels of E – cadherin protein were 0.23 $\pm$ 0.08, 0.51 $\pm$ 0.02, 0.58 $\pm$ 0.05 and 0.82 $\pm$ 0.03, respectively; the relative expression levels of Vimentin protein were 0.78 $\pm$ 0.03, 0.55 $\pm$ 0.02, 0.58 $\pm$ 0.06 and 0.27 $\pm$ 0.06, respectively; the relative expression levels of N – cadherin were 0.83 $\pm$ 0.08, 0.59 $\pm$ 0.02, 0.62 $\pm$ 0.02 and 0.31 $\pm$ 0.09, respectively; the relative expression levels of Wnt3 α protein were 0.85 $\pm$ 0.09, 0.28 $\pm$ 0.13, 0.29 $\pm$ 0.05 and 0.12 $\pm$ 0.01, respectively; the relative expression levels of β – catenin were 0.81 $\pm$ 0.05, 0.25 $\pm$ 0.07, 0.22 $\pm$ 0.03 and 0.08 $\pm$ 0.02, respectively. The above indexes in the control group and experimental group were significantly different from those in the blank group and combined group (all P < 0.05).

Conclusion Ulinastatin can inhibit the epithelial – mesenchymal transition of bladder cancer T24 cells, and its mechanism may be related to the inhibition of Wnt signaling pathway.

Key words: ulinastatin; bladder cancer; survival rate; invasion; migration; epithelial – mesenchymal transition

膀胱癌作为男性第6大常见恶性肿瘤,其发生率与死亡率逐年上升。目前,手术切除和以顺铂为基础的化疗是膀胱癌的主要治疗方案,然而由于膀胱癌对标准治疗的反应多样且难以预测,因此其存在高复发率和进展率,患者总体预后较差^[1]。近年来,膀胱癌的治疗策略正在不断发展,其中整合位点家族成员(wingless – type MMTV integration site family, Wnt)信号通路的作用受到了广泛关注,该通路在包括膀胱癌在内的多种肿瘤的生物学过程中扮演着重要角色,针对Wnt信号通路的靶向药物研究已经取得了一定的进展^[2]。乌司他丁是一种从新鲜人尿中提取的糖蛋白,属于蛋白酶抑制药,具有抑制胰蛋白酶等多种胰酶活性的作用^[3]。研究显示,乌司他丁对乳腺癌、胃癌、结肠癌等癌细胞有良好的抑制作用^[4-5]。本研究通过分析乌司他丁对膀胱癌T24细胞的作用,及其相关机制,以期对膀胱癌的治疗提供新思路。

材料与方法

1 材料

细胞 膀胱癌T24细胞,购自上海雅吉生物科技有限公司。

药品与试剂 乌司他丁,规格:每支0.5 mL,纯度:>98.5%,批号:HL140785,上海哈灵生物科技有限公司生产;KYA1797K(Wnt通路抑制药),规格:每支1 mL,批号:1956356 – 56 – 1,武汉艾美捷科技有限

公司生产。Wnt3 α 、 β 连环蛋白(β – catenin)、甘油醛 – 3 – 磷酸脱氢酶(glyceraldehyde – 3 – phosphate dehydrogenase, GAPDH)、E – 钙黏蛋白(E – cadherin)、N – cadherin、波形蛋白(Vimentin)抗体,均由武汉华美生物工程有限公司生产;结晶紫染色试剂,上海阿拉丁生化科技股份有限公司生产;RPMI – 1640培养基、胎牛血清,均由浙江天杭生物科技股份有限公司生产;考马斯亮蓝溶液,上海联迈生物工程有限公司生产;四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)试剂,上海中乔新舟生物科技有限公司生产。

仪器 SpectraMax iD5 多功能微孔板读板机,美国Molecular Devices公司产品;Gel – Doc凝胶成像仪,美国Bio – Rad公司产品;CKX53倒置荧光显微镜,日本奥林巴斯公司产品。

2 实验方法

2.1 细胞培养

将膀胱癌T24细胞培养于含8%胎牛血清的RPMI – 1640培养基中(本研究中所有用于T24细胞培养的RPMI – 1640培养基,除“2.4”的Transwell实验部分对胎牛血清浓度特殊规定外,其他部分RPMI – 1640培养基中的胎牛血清浓度均为8%),培养箱的培养环境为(37 $\pm$ 1)℃、二氧化碳浓度为(5.0 $\pm$ 0.5)%,当T24细胞生长至培养皿底部约85%时,取出用于后续实验。

2.2 细胞分组与给药方法

根据前期实验结果计算出来的细胞半抑制浓度(cell semi – inhibitory concentration, IC₅₀)以及

KYA1797K 说明书,选择乌司他丁和 KYA1797K 的处理浓度分别为 $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

将膀胱癌 T24 细胞随机分为空白组、实验组、对照组和联合组。空白组给予正常培养;对照组给予含 $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KYA1797K 的 RPMI-1640 培养基进行处理;实验组给予含 $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乌司他丁的 RPMI-1640 培养基进行处理;联合组给予含 $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乌司他丁与 $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KYA1797K 的 RPMI-1640 培养基进行处理。

2.3 MTT 实验法检测细胞存活率^[6]

将 T24 细胞经胰酶处理后,转移至含 8% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中,以每孔 5×10^3 个的密度接种于 96 孔板中,按“2.2”的方法进行分组和处置,每组设 6 个平行对照。在细胞培养箱培养 48 h 后,每孔加入 MTT 溶液 $5 \mu\text{L}$ 并继续培养 4 h。取出 T24 细胞与二甲基亚砷反应,最后用酶标仪在 490 nm 处检测各孔的光密度(optical density, OD)值,并计算 T24 细胞存活率。细胞存活率(%) = $(\text{OD}_{\text{实验孔}} - \text{OD}_{\text{空白孔}}) / (\text{OD}_{\text{对照孔}} - \text{OD}_{\text{空白孔}})$ 。

2.4 Transwell 实验法检测细胞的侵袭和迁移能力^[6]

调整 T24 细胞密度为 $5 \times 10^5 \text{ cell} \cdot \text{mL}^{-1}$,接种至含 RPMI-1640 培养基的 6 孔培养板中,按“2.2”的方法进行分组和处置,干预 48 h 后,经胰酶消化,悬浮于培养基中用于侵袭和迁移实验。在侵袭实验中,将各组 T24 细胞培养于 Transwell 小室($8 \mu\text{m}$ 孔径)的上腔室(上腔室的 RPMI-1640 培养基不含胎牛血清),将基质胶预先涂在上腔室的下方待干燥后使用,于下腔室的 RPMI-1640 培养基中添加 20% 胎牛血清,在培养箱中培养 48 h,取出细胞,经多聚甲醛固定后,用 0.1% 结晶紫染色下室。随机选取 5 个视野,在显微镜下计数。在迁移实验中,Transwell 小室上腔室下方无基质胶,其他步骤与侵袭实验一致。

2.5 蛋白质印迹实验检测蛋白的表达水平^[7]

调整 T24 细胞密度为 $5 \times 10^5 \text{ cell} \cdot \text{mL}^{-1}$,接种至含 RPMI-1640 培养基的 6 孔培养板中,按“2.2”的方法进行分组和处置,干预 48 h 后,弃掉培养基,用蛋白裂解缓冲液处理各组 T24 细胞 30 min,离心收集 T24 细胞的总蛋白,用考马斯亮蓝法测定蛋白浓度。取蛋白 $20 \mu\text{g}$,在分离凝胶中进行电泳,各目的蛋白分离后将其转移至硝酸纤维素膜上,转移结束后,将膜浸泡于 5% 脱脂奶粉溶液中 90 min,然后根据目的蛋白相对分子质量将膜切开,并分别用对应的一抗

(Wnt3 α 、 β -catenin、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、GAPDH)孵育过夜。次日与二抗在室温下反应 1 h。洗涤后,在凝胶系统中成像,并用 Image J 软件分析各目的条带蛋白的灰度值。

3 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间差异比较用单因素方差分析,两两比较用 *LSD-t* 检验。

结 果

1 乌司他丁对 T24 细胞存活率的影响

实验组给予 $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乌司他丁;联合组给予 $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乌司他丁与 $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KYA1797K;对照组给予 $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KYA1797K;空白组给予正常培养。

空白组、对照组、实验组和联合组的细胞存活率分别为 $(100.00 \pm 0.00)\%$ 、 $(73.28 \pm 6.37)\%$ 、 $(76.98 \pm 5.82)\%$ 和 $(40.36 \pm 3.21)\%$ 。实验组和对照组的细胞存活率均较空白组显著降低,联合组的细胞存活率均较实验组和对照组显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2 乌司他丁对 T24 细胞侵袭能力的影响

空白组、对照组、实验组和联合组的侵袭细胞数分别为 (66.83 ± 8.18) 、 (33.33 ± 3.27) 、 (38.67 ± 4.32) 和 (11.33 ± 1.21) 个。实验组和对照组的侵袭细胞数均较空白组显著降低,联合组的侵袭细胞数均较实验组和对照组显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结果见图 1。

3 乌司他丁对 T24 细胞迁移能力的影响

空白组、对照组、实验组和联合组的迁移细胞数分别为 (79.33 ± 6.38) 、 (53.00 ± 6.26) 、 (52.33 ± 3.14) 和 (28.33 ± 5.28) 个。实验组和对照组的迁移细胞数均较空白组显著降低,联合组的迁移细胞数均较实验组和对照组显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

4 乌司他丁对 T24 细胞上皮间质转化标志物的影响

空白组、对照组、实验组和联合组的 E-cadherin 蛋白相对表达水平分别为 0.23 ± 0.08 、 0.51 ± 0.02 、 0.58 ± 0.05 和 0.82 ± 0.03 ,Vimentin 蛋白相对表达水平分别为 0.78 ± 0.03 、 0.55 ± 0.02 、 0.58 ± 0.06 和 0.27 ± 0.06 ,N-cadherin 蛋白相对表达水平分别为 0.83 ± 0.08 、 0.59 ± 0.02 、 0.62 ± 0.02 和 0.31 ± 0.09 。实验组和对照组的 N-cadherin、Vimentin 蛋白相对表

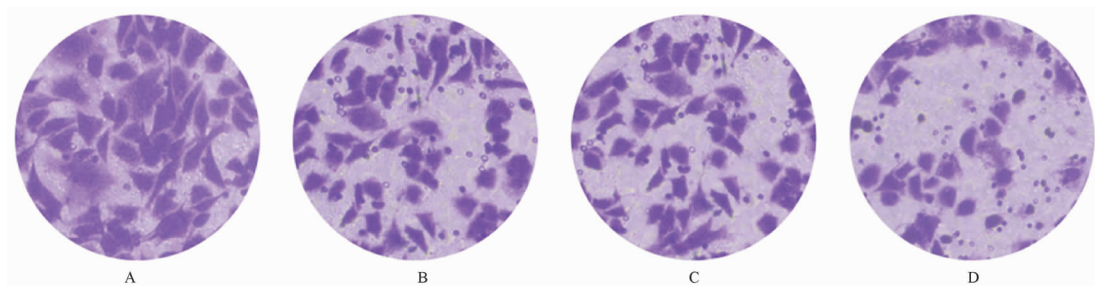


图1 乌司他丁对 T24 细胞侵袭能力的影响 (×400)

Figure 1 Effects of ulinastatin on the invasive ability of T24 cells (×400)

A: Blank group, cultured normally; B: Experimental group, treated with RPMI - 1640 medium containing $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ulinastatin; C: Control group, treated with RPMI - 1640 medium containing $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KYA1797K; D: Combined group, treated with RPMI - 1640 medium containing $5.00 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ulinastatin and $0.75 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ KYA1797K.

达水平较空白组显著降低, E - cadherin 蛋白相对表达水平较空白组显著增加, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 联合组的 N - cadherin、Vimentin 蛋白相对表达水平较实验组和对照组显著降低, E - cadherin 蛋白相对表达水平较实验组和对照组显著增加, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结果见图 2。

5 乌司他丁对 T24 细胞 Wnt 通路的影响

空白组、对照组、实验组和联合组的 Wnt3 α 蛋白相对表达水平分别为 0.85 ± 0.09 、 0.28 ± 0.13 、 0.29 ± 0.05 和 0.12 ± 0.01 , β - catenin 蛋白相对表达水平分别为 0.81 ± 0.05 、 0.25 ± 0.07 、 0.22 ± 0.03 和 0.08 ± 0.02 。实验组和对照组的 Wnt3 α 、 β - catenin 蛋白相对表达水平较空白组显著降低, 联合组的 Wnt3 α 、 β - catenin 蛋白相对表达水平较实验组和对照组显著降低, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结果见图 3。

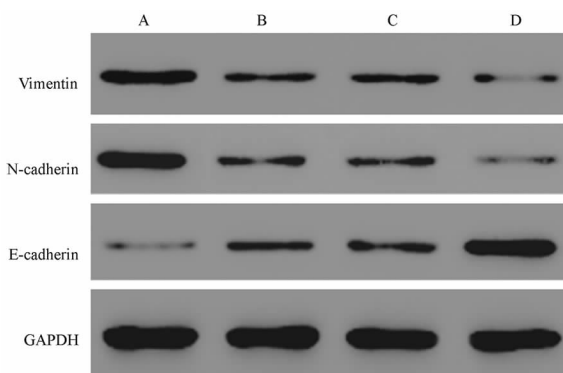


图2 乌司他丁对 T24 细胞上皮间质转化标志物的影响

Figure 2 Effects of ulinastatin on epithelial mesenchymal transition markers in T24 cells

A - D refer to figure 1; GAPDH: Glyceraldehyde - 3 - phosphate dehydrogenase.

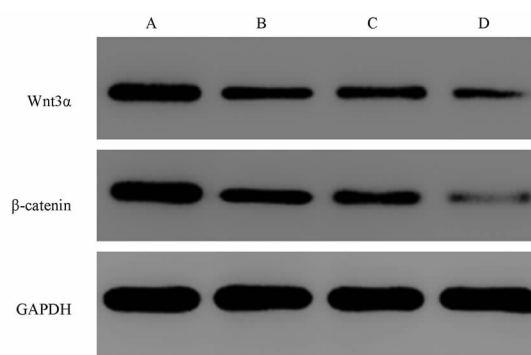


图3 乌司他丁对 T24 细胞整合位点家族成员通路的影响

Figure 3 Effects of ulinastatin on wingless - type MMTV integration site family pathway in T24 cells

A - D refer to figure 1; Wnt3 α : Wingless - type MMTV integration site family 3 α .

讨 论

乌司他丁是一种从健康人新鲜尿液中提取的糖蛋白, 具有多种药理作用, 包括抑制蛋白水解酶、稳定溶酶体膜、保护血管内皮、改善微循环、减少细胞凋亡、调控炎症反应和调节免疫功能等。乌司他丁在临床上主要用于治疗急性胰腺炎, 但近年来其应用范围逐渐扩展至休克、脓毒症、重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征、急性中毒、重症中暑、重度烧伤和严重创伤等急危重症的治疗。近年来, 一些研究已经报道了乌司他丁有一定的抗癌活性^[8], 其可以剂量依赖性地抑制多种人类癌细胞系的肿瘤生长, 包括肝癌 HepG2 细胞、结肠癌 Lovo 细胞、胃癌 TMK - 1 细胞和乳腺癌 MCF - 7 细胞。此外, 有研究发现, 乌司他丁还能协同增强化疗药物顺铂对胃癌细胞的抑制作用^[9]。本研究通过单独用乌司他丁或联合 KYA1797K 处理膀胱癌细胞后发现, 乌司他丁能够抑制膀胱癌细胞的增

殖、侵袭及迁移,并且能够提高上皮标志物 E-cadherin 的表达,降低间质标志物 N-cadherin、Vimentin 的表达。上述结果提示,乌司他丁在膀胱癌治疗方面具有一定的作用。

Wnt 通路参与多种恶性肿瘤的病理生理学过程,能够调控癌症的发生、发展^[10-13]。研究发现,Wnt 通路的异常表达与膀胱癌的发生发展密切相关,通过抑制 Wnt 通路能够降低膀胱癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力,以 Wnt 通路为靶点已成为膀胱癌治疗的研究热点^[14-17]。在本研究中,用 Wnt 通路抑制药 KYA1797K 处理膀胱癌细胞后,膀胱癌细胞活性受到明显抑制,上皮标志物 E-cadherin 表达明显增加,而间质标志物 N-cadherin 和 Vimentin 表达均明显降低。此外,经乌司他丁处理后,细胞中的 Wnt 通路受到抑制,这一结果提示,乌司他丁对膀胱癌细胞上皮间质转化过程的抑制作用与调控 Wnt 通路相关。有研究显示,含有表皮生长因子的纤维蛋白样细胞外基质蛋白 2 (EGF containing fibulin-like extracellular matrix protein 2, EFEMP2) 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制膀胱癌中的上皮间质转化过程^[18]。这与本研究结果相呼应,进一步证实了 Wnt 信号通路在膀胱癌上皮间质转化过程中的重要作用。此外,N-乙酰半乳糖氨基转移酶 6 (N-acetylgalactosaminyltransferase 6, GALNT6) 通过介导上皮间质转化和 CD8⁺ T 细胞促进膀胱癌恶性转移和免疫逃逸^[19-20],这表明在膀胱癌的治疗中,除了直接抑制肿瘤细胞的上皮间质转化过程外,调节肿瘤微环境中的免疫细胞也可能成为治疗的新策略。

本研究提示:乌司他丁能够抑制膀胱癌细胞的增殖、侵袭与迁移,其作用机制可能与调控 Wnt 信号通路相关。

参考文献:

- [1] DOBRUCH J, OSZCZUDŁOWSKI M. Bladder cancer: Current challenges and future directions [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57 (8): 749—759.
- [2] 李建军,喻长莉. 膀胱癌中 Yes 相关蛋白表达与 Wnt/ β -catenin 通路的关系及其临床病理意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14 (3): 439—442.
- [3] 黄绍军,刘海渊,张帅朋,等. 乌司他丁在心脏外科围术期中的应用进展[J]. *中国体外循环杂志*, 2023, 21 (1): 61—64.
- [4] 王芳,胡洁琼,冯彦虎,等. 乌司他丁调节 CCL2-CCR2 信号轴对胃癌细胞上皮-间质转化和免疫逃逸的影响分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40 (2): 305—311.
- [5] 广东天普生化医药股份有限公司. 乌司他丁在制备治疗膀胱癌药物中的用途: 中国, CN201610374776. 9[P]. 2016-07-20.
- [6] 曲强,孙英杰,吴腾飞,等. 五味子乙素抑制膀胱癌细胞增殖和侵袭转移及对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节作用[J]. *解剖科学进展*, 2023, 29 (3): 257—259.
- [7] 汤红芳,张慕玲,周业娣. 川芎嗪对子宫内膜异位症细胞侵袭和凋亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39 (4): 503—507.
- [8] 崔宁. 乌司他丁对胃癌细胞 c-met 基因表达及增殖的影响研究[J]. *中国医药导报*, 2008, 5 (31): 12—14.
- [9] 张鑫,张迪,饶艳伟,等. 乌司他丁联合顺铂对胃癌细胞凋亡作用的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21 (11): 1973—1974.
- [10] WU G L, WENG W D, XIA P F, et al. Wnt signalling pathway in bladder cancer [J/OL]. *Cell Signal*, 2021, 79: 109—116. 2020-12-17 [2024-09-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340660/>.
- [11] LI Y L, KONG Y, AN M J, et al. ZEB1-mediated biogenesis of circNIPBL sustains the metastasis of bladder cancer via Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42 (1): 191—208.
- [12] DU S K, SUI Y J, REN W, et al. PYCR1 promotes bladder cancer by affecting the Akt/Wnt/ β -catenin signaling [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2021, 53 (2): 247—258.
- [13] ZHOU J H, TIAN H, ZHI X, et al. Activating transcription factor 5 (ATF5) promotes tumorigenic capability and activates the Wnt/ β -catenin pathway in bladder cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21 (1): 660—672.
- [14] LIU T, FAN M Q, XIE X X, et al. Activation of CTNNB1 by deubiquitinase UCHL3-mediated stabilization facilitates bladder cancer progression [J]. *J Transl Med*, 2023, 21 (1): 656—672.
- [15] MA Z, LI X, MAO Y, et al. Interferon-dependent SLC14A1 + cancer-associated fibroblasts promote cancer stemness via WNT5A in bladder cancer [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40 (12): 1550—1565.
- [16] JIANG L J, GUO S B, HUANG Z Y, et al. PHB promotes bladder cancer cell epithelial-mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 24 (6): 15—26.
- [17] KOTOLLOSHI R, GAJDA M, GRIMM M O, et al. Wnt/ β -catenin signalling and its cofactor BCL9L have an oncogenic effect in bladder cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (10): 5319—5327.
- [18] ZHOU Q, CHEN S, LU M, et al. EFEMP2 suppresses epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling pathway in human bladder cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (9): 3798—3799.
- [19] SUN X, WU H, TANG L, et al. GALNT6 promotes bladder cancer malignancy and immune escape by epithelial-mesenchymal transition and CD8⁺ T cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24 (1): 308—322.
- [20] SHAO Y, LI R, CHEN G, et al. Pan-cancer analysis of GALNT6 with potential implications for prognosis and tumor microenvironment in human cancer based on bioinformatics and qPCR verification [J]. *Int J Gen Med*, 2024, 17 (6): 2187—2201.

(收稿日期 2024-09-30)